

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER N° 74

FACULTÉ DE MÉDECINE

Travail du laboratoire d'Hygiène (Prof. Carrieu)
et de la Clinique des maladies contagieuses (Prof. agrégé M. Janbon)

**Les Caractères Morphologiques et Biologiques
du Bacille Diphtérique
et leurs rapports avec
les Manifestations Cliniques de la Maladie**

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier
Le 9 Juillet 1937

PAR

Raymond ALQUIÉ

Interne des Hôpitaux de Montpellier

Diplômé d'Hygiène

Diplômé d'Études Médicales d'Éducation physique et de Médecine Scolaire

Né le 22 Mai 1912 à Carcassonne (Aude)

Pour obtenir le Diplôme de Docteur en Médecine

JURY :

MM. CARRIEU, Professeur, président.

EUZIERE, Professeur.

PAGES, Agrégé

JANBON, Agrégé

assesseurs

MONTPELLIER
IMPRIMERIE MARI-LAVIT
1, RUE DE SAUVAGES, 1

1937



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555203_0020

**Les Caractères Morphologiques et Biologiques
du Bacille Diphtérique
et leurs rapports avec
les manifestations cliniques de la Maladie**

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER N° 47

FACULTÉ DE MÉDECINE

*Travail du laboratoire d'Hygiène (Prof. Carrieu)
et de la Clinique des maladies contagieuses (Prof. agrégé M. Janbon)*

Les Caractères Morphologiques et Biologiques du Bacille Diphtérique et leurs rapports avec les Manifestations Cliniques de la Maladie

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 9 Juillet 1937

PAR

Raymond ALQUIÉ

Interne des Hôpitaux de Montpellier

Diplômé d'Hygiène

Diplômé d'Etudes Médicales d'Education physique et de Médecine Scolaire

Né le 22 Mai 1912 à Carcassonne (Aude)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

JURY :

MM. CARRIEU, Professeur, président.

EUZIERE, Professeur.

PAGES, Agrégé

JANBON, Agrégé

assesseurs

MONTPELLIER

IMPRIMERIE MARI-LAVIT

1, Rue de Sauvages, 1

1937

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Professeurs

Anatomie	MM. J. DELMAS
Histologie	TURCHINI
Physiologie	L. HEDON
Chimie biologique et médicale	CRISTOL
Physique médicale	PECH
Anatomie pathologique	GRYNFELT
Microbiologie	LISBONNE,
Pathologie et thérapeutique générales	BOSC
Thérapeutique et matière médicale	BOUDET
Hydrologie thérapeutique et climatologie	PUECH
Hygiène	CARRIEU
Médecine légale et médecine sociale	N
Pathologie médicale et clinique propédeutique	GIRAUD
Clinique médicale	VIRES, <i>assesseur.</i>
Clinique chirurgicale	RIMBAUD
Clinique obstétricale	MASSABUAU
Clinique des maladies mentales et nerveuses	RICHE
Clin. des mal. des enfants et hyg. du premier âge	P. DELMAS
Clinique de dermatosyphiligraphie	EUZIERE, <i>doyen</i>
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	LEENHARDT
Clinique des maladies des voies urinaires	MARGAROT
Clinique gynécologique	ETIENNE
Clinique ophtalmologique	JEANBRAU
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	LAPEYRE
Matière médicale (Ch. de c.)	VILLARD
Radiologie (Ch. de c.)	TERRACOL
Anatomie (Ch. de c.)	CABANNES
Histologie (Ch. de c.)	LAMARQUE
	LAUX
	GRANEL

Honoraria

Professeurs honoraires :

MM. ROSET, TEDENAT, GALAVIELLE VALLOIS,
FORGUE, ESTOR et BERTIN-SANS

Chargés de Cours Complémentaires

Pathologie expérimentale	PAGES
Pathologie externe	AIMES
Médecine opératoire	SOUBEIRAN, <i>ag. libre</i>
Accouchements	COLL DE CARRERA
Clinique phthisiologique	N
Clinique propédeutique médicale	BAUMEL
Clinique des maladies contagieuses	JANBON
Stomatologie	D ^r WATON.

Agrégés en exercice

Chirurgie	MM. AIMES
	MOURGUE-MOLINES
	GUIBAL
	ROUX
Interne	MM. BOULET
	PAGES
	JANBON
	BAUMEL
	VIDAL
	RIMBAUD
Obstétrique	COLL DE CARRERA
Bactériologie	CARRERE
Ophtalmologie	DEJEAN

Examineurs de la Thèse

MM. CARRIEU, <i>prof. président.</i>	MM. PAGES, <i>professeur</i>
EUZIERE, <i>professeur.</i>	JANBON, <i>agréé.</i>

La Faculté de médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.



A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

que j'ai profondément aimé.

A MA MÈRE

A MON FRÈRE

A MA TANTE

*que j'unis dans les mêmes sentiments
d'affection et de tendresse.*

A MA FIANCÉE

A MES PARENTS

A TOUS MES AMIS



A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR MARCEL CARRIEU

Bien faible hommage de ma très vive reconnaissance au Maître qui m'a si volontiers accueilli dans son laboratoire, qui m'a inspiré ce travail et guidé de ses avis éclairés, qui dans bien des circonstances m'a si paternellement conseillé.

A MON JURY DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR EUZIÈRE
Doyen de la Faculté de Médecine

Qu'il veuille trouver ici un modeste témoignage de ma reconnaissance et de ma gratitude pour la grande bonté dont il a toujours fait preuve à mon égard,

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ PAUL PAGÈS

En le remerciant des soins et des conseils que son inépuisable complaisance et son amicale bienveillance m'ont toujours prodigués.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ
MARCEL JANBON

Hommage de ma très vive reconnaissance au Maître dont les leçons cliniques, d'une lumière si pénétrante, ont si souvent éclairé pour moi les problèmes complexes que pose le malade.

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

EXTERNAT

MONSIEUR LE PROFESSEUR TERRACOL

MONSIEUR LE PROFESSEUR RICHE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ

MOURGUE-MOLINES

MONSIEUR LE MÉDECIN COLONEL CAZALAS

MONSIEUR LE PROFESSEUR MARGAROT

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ P. RIMBAUD

MONSIEUR LE PROFESSEUR PAUL DELMAS

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ

COLL DE CARRERA

MONSIEUR LE PROFESSEUR VIRES

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ J. BAUMEL

INTERNAT

MONSIEUR LE PROFESSEUR ETIENNE

MONSIEUR LE PROFESSEUR JEANBRAU

MONSIEUR LE PROFESSEUR PUECH

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ JANBON

MONSIEUR LE DOCTEUR HUGUES

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ GUIBAL

MONSIEUR LE PROFESSEUR GIRAUD

A MES CONFÉRENCIERS D'INTERNAT

MONSIEUR LE DOCTEUR A. BALMES

MONSIEUR LE DOCTEUR LONJON

MONSIEUR LE DOCTEUR J. CADERAS DE KERLEAU

*En les remerciant de m'avoir adopté,
dès le jour de mon arrivée et de m'avoir
constamment suivi au cours de mes
études.*

A TOUS CEUX QUI M'ONT AIDÉ DANS L'ÉLABORATION
DE CE TRAVAIL

MADAME LE DOCTEUR RAMBAULT

*dont la bonté, la grande courtoisie et
l'enseignement scientifique imprè-
gnent le souvenir de mon séjour dans
le laboratoire d'hygiène*

MONSIEUR LE DOCTEUR DEVÈZE

*En reconnaissance de l'intérêt qu'il a
porté à mon travail, des facilités qu'il
m'a données, de la cordialité dont il
a fait preuve à mon égard.*

MONSIEUR LE DOCTEUR SOLLIER

MADemoiselle LE DOCTEUR

LABRAQUE BORDENAVE

MONSIEUR LE DOCTEUR FAVRE

MONSIEUR LE DOCTEUR BLANC

A TOUS MES MAÎTRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

Introduction

Cette étude expérimentale n'a pas été entreprise avec l'intention de résoudre définitivement la question des rapports existant entre la morphologie, le pouvoir toxigène, le pouvoir pathogène du Bacille Diphtérique d'une part, et les manifestations cliniques de la maladie d'autre part. Nous avons voulu simplement apporter les résultats de notre modeste expérimentation à l'étude de ces problèmes si complexes et si discutés.

Avant 1881, on ignorait tout de l'existence des microbes et les maladies contagieuses étaient expliquées par diverses théories, séduisantes parfois, mais fausses, puisqu'on ignorait l'existence des germes en cause.

Aux alentours de 1881 commença une véritable révolution médicale à la suite de la découverte par PASTEUR du rôle des microbes dans les maladies infectieuses.

Mais, après une période durant laquelle on estima que le germe jouait l'unique rôle dans les déterminations morbides, on en revint à des conceptions plus justes et petit à petit le terrain regagna la place qu'il avait injustement perdue.

En ce qui concerne la diphtérie, avant 1821 la confusion la plus totale régnait. On désignait cette affection sous le nom d'angine maligne, angine gangréneuse, ulcère gangréneux de la gorge, morbus suffocans, strangulatorius, garotillo, etc...

Ce fut BRETONNAU qui en 1821 établit qu'il s'agissait d'une angine spécifique, contagieuse, bien distincte des autres, frappant parfois le larynx. Il appela cette maladie la Diphtérie et son élève TROUSSEAU contribua dans une large part à imposer les idées de son maître.

Mais le germe causal ne fut découvert que par LOEFFLER en 1884. Dès lors on considéra comme atteints de Diphtérie tous les sujets qui véhiculaient des bacilles de LOEFFLER dans leur naso-pharynx, en un mot le bacille était tout, le terrain, rien.

Dans le cas de la Diphtérie le terrain reprit aussi la place qu'il avait perdue.

Cependant, il importait dès lors de savoir quel était le rôle respectif que jouait le bacille et le terrain.

Pour les uns le terrain est tout, pour d'autres c'est le bacille qui joue le principal rôle.

Nous avons, sur le conseil de notre Maître, M. le Professeur Marcel CARRIEU, essayé d'apporter une modeste contribution à cette étude.

Nous avons donc étudié la morphologie, le pouvoir pathogène expérimental, l'aptitude toxigène de 26 souches de bacilles diphtériques, provenant soit de porteurs de germes, soit de sujets atteints d'angines légères, moyennes, ou même malignes. Connaissant d'autre part l'histoire clinique de ces malades, puisqu'ils étaient pour la plupart hospitalisés à la Clinique des maladies contagieuses où nous avons l'honneur d'être l'interne de M. le

Professeur agrégé M. JANBON, il nous a été facile de constater s'il existait des relations entre la gravité des cas observés et les propriétés des germes étudiés (Morphologie P. P., P. T.).

Notre étude consiste donc à étudier les relations qui existent entre les propriétés intrinsèques du Bacille Diphtérique (morphologie, pouvoir pathogène, pouvoir toxigène) et les déterminations cliniques de la maladie, et à essayer de discerner quel est le rôle respectif que joue le terrain et le B. D. dans l'apparition de la diphtérie.

Plan de notre travail

CHAPITRE PREMIER :

EVOLUTION ET ETAT ACTUEL DE LA QUESTION

CHAPITRE DEUXIEME :

TECHNIQUE DE NOTRE EXPERIMENTATION

CHAPITRE TROISIEME :

OBSERVATIONS CLINIQUES ET RESULTATS EXPERIMENTAUX

CHAPITRE QUATRIEME :

DISCUSSION DES RESULTATS

CONCLUSIONS.

BIBLIOGRAPHIE.

CHAPITRE PREMIER

Evolution des idées sur la question

Ce premier chapitre sera lui-même divisé en trois paragraphes :

Le premier traitera de la morphologie du bacille diphtérique dans ses rapports avec les manifestations cliniques.

Le deuxième sera consacré à l'étude de la virulence, du pouvoir toxigène, du pouvoir pathogène du bacille diphtérique dans leurs rapports respectifs et dans leurs relations avec les formes cliniques de la maladie.

Le troisième aura trait à l'étude du problème du terrain dans la diphtérie.

I. — MORPHOLOGIE DU B. D. ET MANIFESTATIONS CLINIQUES

Avant d'étudier les relations qui existent entre la morphologie du B. D. et les déterminations morbides qu'il

provoque, nous allons énumérer brièvement les caractéristiques du B. D.

Nous savons que la famille des Corynebactéries comprend à côté du bacille de KLEBS-LOEFFLER ou bacille diphtérique vrai, des bacilles diphtérimorphes ou pseudo-diphtériques dont les plus répandus sont le bacille d'HOFFMANN et le bacille cutis communis.

Ces bacilles pseudo-diphtériques avaient été considérés en 1926 par WALTER LEVINthal comme des formes dégénérées du B. D. vrai, et, à l'appui de cette théorie, cet auteur citait certaines expériences grâce auxquelles il avait cru pouvoir réussir à transformer des bacilles de KLEBS-LOEFFLER en bacilles diphtérimorphes.

D'autres auteurs (MOHRKE 1926) reprirent ces expériences sans jamais aboutir au même résultat.

A l'heure actuelle, l'accord est à peu près réalisé sur ce point, et, en 1936, COURMONT et SADAILLAN écrivaient : « Il n'existe aucun rapport entre les B. D. vrais et les pseudo-diphtériques ; ceci est admis aujourd'hui, même par les auteurs (ROUX, YERSIN, SPONCK, FIBIGIER) qui avaient admis que les pseudo-diphtériques étaient des formes dégénérées des B. D. vrais ».

Une deuxième question se pose maintenant : Etant admis qu'il n'existe aucune relation entre les vrais et les pseudo-diphtériques, comment pourra-t-on faire la différenciation de ces germes qui ont, comme l'indique leur nom, de nombreux points communs.

Sur ce point également les avis sont très différents :

THÉORIE CLASSIQUE (DOPTER-SACQUEPEE)

On se base sur l'aspect des colonies, l'aspect des germes, les caractères cultureux.

1° *L'aspect des Colonies*

Sur sérum coagulé le B. D. pousse en colonies nombreuses, rondes, saillantes, grisâtres, de 1 mm. de diamètre environ, au bout de 18 heures, à une température de 37°.

Le pseudo D. ensemencé sur le même milieu et dans les mêmes conditions, donne naissance à des colonies moins nombreuses de couleur jaunâtre et de contour festonné.

2° *L'aspect des germes*

Dimensions: Le B. D. se présente sous la forme de bacilles longs, moyens ou courts.

Le B. d'HOFFMANN est toujours court.

Le Cutis communis peut être moyen ou long.

Forme: Le B. D. vrai aurait les extrémités arrondies.

Le B. d'HOFFMANN aurait les extrémités effilées (bacille en navette).

Coloration: Le B. D. est à gram positif faible, il est décoloré si on laisse agir l'alcool pendant cinq minutes.

Le B. d'HOFFMANN est à gram positif, résistant à la décoloration.

Le Cutis communis a les mêmes propriétés tinctoriales que le B. D. vrai.

Corpuscules métachromatiques: Le B. D. présenterait de nombreux corpuscules métachromatiques, les pseudo D. n'en possèderaient qu'un petit nombre ou pas du tout.

3° *Caractères cultureux*

Si l'on ensemence ces divers germes sur les trois milieux suivants: gélose glucosée Tournesolée, gélose saccharosée Tournesolée, gélose Veillon, on constate que :

Le B. D. fait virer le milieu glucosé, est sans action sur le milieu saccharosé et pousse sur toute la hauteur du tube de gélose Veillon (aéro anaérobie).

Le B. d'HOFFMANN n'a aucune action sur les milieux sucrés et est strictement aérobi.

Le Cutis communis fait virer les deux milieux sucrés et pousse lui aussi sur toute la hauteur du tube de gélose Veillon (aéroanaérobie).

AUTRES THÉORIES

A côté des caractères distinctifs classiques, certains auteurs ont décrit d'autres moyens de différentier le B. D. des bacilles diphtérimorphes.

Pour TEMPE (1930) le B. D. ensemencé en bouillon Martin provoque l'apparition d'un voile en 24 à 48 heures, les pseudo, au contraire, ne font que troubler le milieu.

SEIGNEURIN, reprenant la méthode de FALK et JENSEN de Chicago, pense que l'on peut différentier les B. D. des pseudo D. par la méthode de l'électrophorèse, les premiers ayant une vitesse de transport inférieure à celle des seconds.

Il semble donc que tous ces caractères constituent un faisceau, suffisant à différentier les B. D. vrais des pseudo D.

Cependant, ces caractères ont été battus en brèche par nombre d'auteurs. Nous allons passer rapidement en revue ces critiques :

En ce qui concerne l'aspect des colonies, il est pratiquement impossible de différencier les germes d'après ces caractères macroscopiques.

Les caractères microscopiques et cultureux ne suffiraient pas non plus pour une telle différenciation.

Pour TEMPE, la présence ou l'absence des c. métachromatiques n'aurait aucune valeur, le B. D. pouvant dans quelques cas ne pas présenter de corpuscules, les pseudo, au contraire, en possédant assez souvent.

KLIEWE étudiant 130 souches de Corynebactéries, constate les variations des caractères cultureux des B. D., certains, par exemple, faisant virer au rouge le milieu gélosé saccharosé tournesolé.

ZURKOWSKI étudiant les propriétés biochimiques des B. D. isolés au cours de l'épidémie de Lodz, constate que les caractères de ces bacilles ne concordent pas avec la description faite par d'autres auteurs travaillant sur des germes de provenance différente, et cet auteur, dans un mémoire détaillé, dégage la conception que la notion de propriétés biologiques des espèces microbiennes est toute relative et ne vise que les agents pathogènes obtenus dans une agglomération humaine, dans un rayon et un espace de temps déterminés, en dehors desquels le même agent peut avoir des propriétés différentes.

LESIEUR et plus tard L. BITTER, M. GUNDEL, écrivent eux aussi que les caractères précités sont insuffisants dans la différenciation des B. D. et des B. diphtériformes.

Enfin, en 1937, M. DEBRÉ affirme que ni la morphologie ni les affinités tinctoriales, ni les réactions biochimiques ne permettent de distinguer le B. D. des pseudo D.

Quel est donc le test qui permet une telle différenciation?

Si nous nous reportons aux travaux de LOEFFLER lui-même, nous constatons que dès la découverte du B. D. cet

auteur avait recommandé l'inoculation de ces bacilles au cobaye pour les différencier des pseudo-D qui, eux, ne déterminent aucun trouble morbide sur l'animal d'expérience.

Plus tard, RAMON, DEBRÉ et THIROLOIX, en 1930, TEMPE en 1930, BRUNO-SCHNEIDER en 1931, P. COURMONT et SEDALLIAN en 1936 et CLÉMENT ROBERT en 1937, partagèrent la même opinion et conclurent que le seul moyen vérifiable d'affirmer qu'on se trouve bien en présence d'un B. D. vrai, c'est de constater la mort des cobayes inoculés aux dépens de ce germe.

Signalons cependant quelques opinions contradictoires

Pour ROUX, YERSIN, H. KLIEWE (1926), GOLDIE (1932) certains B. D. vrais peuvent devenir absolument avirulents et l'on ne saurait cependant les ranger parmi les pseudo-diphthériques.

Si nous avons ainsi rassemblé les opinions, souvent contradictoires, des différents auteurs qui se sont occupés de cette question, c'est pour essayer de démontrer le peu d'importance qu'il faut attacher aux caractères morphologiques du B. D.

On peut déjà prévoir que ces mêmes auteurs seront d'avis qu'il n'existe que peu ou pas de relations entre les manifestations cliniques de la diphtérie et les caractères morphologiques du bacille. Telle est la question que nous allons étudier maintenant.

En un mot, il s'agit de savoir s'il existe un lien unissant la forme, la taille, les caractères tinctoriaux des B. D. et les déterminations cliniques de la maladie.

On pensait autrefois qu'il existait une relation constante entre la taille des B. D. et la gravité de cas observés.

C'est ainsi que les bacilles longs étaient sensés provo-

quer des angines sévères et même malignes, les bacilles moyens des angines de gravité moyenne, les formes courtes étant le plus souvent rencontrées au cours des diphtéries légères et chez les porteurs de germes.

L'opinion des auteurs modernes a complètement changé sur ce sujet et de nos jours il est à peu près prouvé que la taille des B. D. n'a absolument aucun rapport avec la gravité de la maladie.

RAMON, DEBRÉ, GILBRUN en 1934, COURMONT et SEDAILLAN en 1936, ROBERT CLÉMENT en 1937, sont unanimes à déclarer qu'il n'existe aucune relation entre la taille des bacilles et les déterminations cliniques; d'ailleurs WALTER LEVINTHAL en 1926, RAMON, DEBRÉ, THIROLOIX en 1930, BRUNO SCHNEIDER en 1931, R. DEBRÉ en 1937, ont remarqué la grande facilité avec laquelle le B. D. change de taille et de forme, aussi bien *in vivo* qu'*in vitro*.

Nous ne saurions terminer ce chapitre sans résumer ici les conclusions de G. CARRIÈRE dans l'opuscule qu'il a publié en 1936 sur la diphtérie. Cet auteur après avoir essayé, pendant les années où il dirigeait le service de la diphtérie à Lille, de vérifier le rapport existant entre l'aspect des B. D. et les formes cliniques d'où ils provenaient, écrit :

« Pas plus au point de vue clinique qu'au point de vue expérimental, les B. moyens et courts ne paraissent avoir un pouvoir pathogène inférieur à celui des B. longs. Il faut rejeter la légende des B. courts, moyens et longs sur laquelle on avait édifié des hypothèses de maladies plus ou moins graves suivant la longueur des bacilles observés à l'examen... »

Angines à bacilles courts, moyens ou longs, toutes doivent être traitées de bonne heure et énergiquement par la sérothérapie, tel est l'axiome que doit retenir le médecin ».

Enfin, effleurons en terminant la question des associations microbiennes.

On sait que le B. D. peut être associé, dans la gorge des malades, à divers germes : staphylocoques, streptocoques, pneumo-bacilles de Friedlander. Ces associations renforcent-elles sa virulence ?

Pour de nombreux auteurs, seule l'association au streptocoque semblerait jouer un rôle en aggravant la maladie. Telle est en particulier, l'opinion de L. MARTIN, de J. GATE et de G. PAPACOSTAS.

Pour d'autres (MARFAN) il n'y aurait aucun rapport entre ces associations et la gravité des cas observés.

II. — POUVOIR PATHOGENE POUVOIR TOXIGENE VIRULENCE DU B. DIPHTERIQUE

Dans ce deuxième paragraphe, nous allons examiner les divers travaux relatifs à l'étude du pouvoir pathogène, du pouvoir toxigène et de la virulence des B. D. dans leurs rapports réciproques et dans leurs relations avec les formes cliniques de la maladie.

Tout d'abord, que faut-il entendre par ces différents termes : Reportons-nous aux définitions de MAURICE NICOLLE :

- 1) *Tout microbe est pathogène lorsqu'il se montre capable d'engendrer des troubles morbides.*
- 2) *Tout microbe est toxigène lorsqu'il secrète un poison spécifique.*
- 3) *Tout microbe est virulent lorsqu'il est capable de se multiplier dans l'organisme attaqué et de l'envahir plus ou moins vite et plus ou moins complètement.*

Le pouvoir pathogène doit donc être considéré comme la résultante de la virulence locale et de l'aptitude toxigène.

Dans le cas de la diphtérie il existe, *in vivo*, une étroite corrélation entre la virulence locale et le pouvoir toxigène. En effet, des *B. D.* arrivant sur la muqueuse pharyngée vont s'y développer et s'y multiplier (virulence locale), en même temps ils produiront de la toxine (pouvoir toxigène) qui va mortifier les tissus alentour et par là même favoriser le développement, c'est-à-dire la virulence locale, du bacille. De même, les bacilles en se développant localement produiront leur poison spécifique, car c'est en se multipliant que le *B. D.* produit sa toxine.

Expérimentalement, on peut étudier le pouvoir pathogène et le pouvoir toxigène du *B. D.* mais non sa virulence locale. On ne peut donc comparer d'une façon précise la virulence et l'aptitude toxigène ; cependant, puisque le pouvoir pathogène égale la virulence plus le pouvoir toxigène, en comparant le pouvoir pathogène au pouvoir toxigène on pourra saisir approximativement le rapport unissant la virulence au pouvoir toxigène.

Prenons un exemple : supposons une souche de *B. D.* de pouvoir toxigène peu élevé, de pouvoir pathogène très important. Cela signifie que cette souche, quoique étant peu toxigène a une virulence locale considérable, cette dernière compensant la faible aptitude toxigène pour aboutir cependant à un pouvoir pathogène élevé.

Les différents auteurs qui ont expérimenté sur ces diverses propriétés du *B. D.* et dont nous citerons les travaux, ont étudié le pouvoir pathogène des germes en injectant à des cobayes de poids sensiblement identiques, des suspensions microbiennes obtenues aux dépens de cultures pures de *B. D.* soit sur sérum coagulé, soit sur Bouillon Martin.

Nous ne rentrerons pas dans le détail des techniques

suivies, car les modifications apportées à cette expérimentation par les divers auteurs ne sont pas d'un intérêt capital.

Le pouvoir toxigène est étudié en injectant à des cobayes des dilutions connues de Bouillon Martinensemencé avec des souches de B. D. et filtré sur bougie après une exposition d'une dizaine de jours à l'étuve à 37°.

Quoi qu'il en soit, on peut maintenant se poser les trois questions suivantes :

- 1) Existe-t-il une relation entre la virulence d'un germe et son pouvoir toxigène, ce qui revient à étudier les rapports unissant le pouvoir pathogène expérimental d'une part et l'aptitude toxigène d'autre part ?
- 2) Y a-t-il un parallélisme entre le pouvoir toxigène d'un germe et les déterminations morbides dont il est responsable ?
- 3) Quel est le rapport existant entre les manifestations cliniques et le pouvoir pathogène du germe responsable ?

1^{re} QUESTION : RELATIONS ENTRE LE POUVOIR PATHOGENE D'UN GERME ET SON POUVOIR TOXIGENE

Pour SCHROEDER (1930) il existe un parallélisme complet entre le pouvoir toxigène et le pouvoir pathogène du B. D. Mais cet auteur est à peu près le seul à soutenir cette opinion.

RAMON DEBRÉ et THIROLOIX (1930) ont étudié le pouvoir pathogène et le pouvoir toxigène de 37 souches de B. D

Voici résumés leurs résultats :

Sur les 37 souches :	21	avaient un P.P. élevé	+++
	10	» P.P. moyen	++
	6	» P.P. faible	+
Sur ces mêmes 37 souches :	14	» P.T. élevé	+++
	13	» P.T. moyen	++
	10	» P.T. faible	+

De ces résultats les auteurs concluent que s'il existe des cas où l'on peut mettre en évidence un parallélisme entre ces deux propriétés, il en est d'autres où à un pouvoir pathogène élevé correspond une faible aptitude toxigène. Dans ces cas, ajoutent-ils, une virulence locale importante suppléerait à la faible aptitude toxigène du germe.

ROUX et YERSIN en 1889, avaient remarqué qu'un pouvoir pathogène élevé pouvait être l'apanage d'un germe relativement peu toxigène, mais, au moins momentanément, très virulent; un pouvoir pathogène réduit pouvait appartenir à un germe très toxigène mais peu virulent.

Entre ces deux propositions, écrivaient-ils, toutes les variantes peuvent trouver place.

MARTIN en 1898, soulignait également l'antagonisme fréquemment observé entre ces deux propriétés.

Plus tard, FEIERABEUD et O. SCHUBERT conclurent même qu'il y avait antagonisme entre la virulence et le pouvoir toxigène des B. D.

D'ailleurs, comme le fait remarquer H. GRENET, un exemple de la dissociation de ces propriétés du B. D. nous est fourni par le germe américain N° 8 de PARK et WILLIAMS, le plus toxigène des B. D. et qui cependant est très peu virulent.

2^e QUESTION : Y A-T-IL PARALLÉLISME ENTRE LE POUVOIR
TOXIGÈNE D'UN GERME ET LES DÉTERMINATIONS MORBIDES
DONT IL EST RESPONSABLE

Cette étude revient à se demander si les germes isolés au cours des angines diphtériques sévères et malignes sont capables de produire in vitro des quantités de toxines proportionnelles à la gravité des cas cliniques.

Tout d'abord, disons que l'on ne peut tenir compte dans cette étude que de l'exotoxine, c'est-à-dire de la toxine soluble et diffusible.

L'endotoxine étudiée par RIST est adhérente aux corps bacillaires; elle posséderait une action toxique locale et générale mise en évidence par l'injection à l'animal d'expérience de bacilles lavés par un mélange d'alcool-éther : cette toxicité serait en rapport avec celles des lipoides et des protéines entrant dans la constitution des B. D. (G. RENARD). Mais, comme le dit très justement H. GRENET; rien ne prouve que cette endotoxine joue un rôle en pathologie humaine, car on ne trouve pas de germes en dehors du foyer d'inoculation, et on peut reproduire tous les symptômes de la maladie avec la toxine diffusible seule.

En ce qui concerne la toxine diffusible, disons que l'on peut la doser par l'injection à l'animal d'expérience (cobaye) comme nous l'avons dit plus haut, et par la méthode de flocculation toxine-antitoxine (RAMON).

Quoi qu'il en soit RAMON, DEBRÉ et THIROLOIX étudiant le pouvoir toxigène de 37 souches de B. D. obtinrent les résultats suivants :

- 14 souches se révélèrent très toxigènes +++
- 13 souches se révélèrent moyennement toxigènes ++
- 10 souches se révélèrent peu toxigènes +

Les 14 souches ayant une grande aptitude toxigène représentaient 66 % des cas mortels

40 % des cas graves

33 % des cas moyens

22 % des cas légers.

Ces auteurs concluent que si le rapport étudié existe souvent, il est cependant des cas où un germe n'ayant déterminé que des atteintes diphtériques légère est doué d'une grande aptitude toxigène.

GRENET soutient une opinion analogue. Cet auteur a remarqué que des souches de B. D. isolées au cours d'angines graves et malignes se sont révélées mauvaises productrices de toxine.

Il semble donc, et telle est la conclusion à peu près générale, qu'il y a très souvent discordance entre les manifestations cliniques et le pouvoir toxigène du B. D. puisque cette dernière propriété ne représente qu'une partie du pouvoir pathogène du B. D.

3° QUESTION: QUEL EST LE RAPPORT EXISTANT ENTRE LES
MANIFESTATIONS CLINIQUES D'UNE PART ET
LE POUVOIR PATHOGÈNE DU GERME RESPON-
SABLE D'AUTRE PART.

Le Pouvoir pathogène est apprécié expérimentalement comme il a été dit plus haut. La question qui se pose est de savoir si les B. D. responsables d'angines graves sont oui ou non doués d'un pouvoir pathogène important et inversement. En un mot, les déterminations cliniques de la diphtérie sont elles dues uniquement au microbe, ou bien intervient-il d'autres facteurs et dans quelle mesure.

RAMON, DEBRÉ et THIROLOIX étudiant en 1930 le pouvoir

pathogène de 37 souches de B. D. trouvent que dans 21 cas le pouvoir pathogène est élevé + + +.

Ces 21 cas comprenant 100 % de cas mortels

80 % de cas graves

30 % de cas moyens et légers

Ils en concluent qu'il existe incontestablement un parallélisme important entre le pouvoir pathogène des bacilles et les déterminations morbides de la maladie.

A. SIGNA comparant deux épidémies de diphtérie, l'une de 1922, l'autre de 1929 écrit qu'en 1922 il a étudié 17 souches provenant d'angines diphtériques légères, ces souches avaient un pouvoir pathogène peu élevé. Au contraire, en 1929, au cours d'une épidémie grave (30% de mortalité) il trouve un pouvoir pathogène important aux souches examinées.

A. FEIERABEUD et SCHUBERT trouvent un pouvoir pathogène élevé aux germes isolés aux dépens de diphtéries malignes.

K. MARKUSE ayant, lui aussi, envisagé ce problème dit que les courbes du pouvoir pathogène et de la morbidité montrent un parallélisme intéressant.

R. D. GILBRIN (1934) trouve chez 13 porteurs de germes des bacilles sans aucun pouvoir pathogène, alors que les germes prélevés au cours de diphtéries graves avaient toujours un pouvoir pathogène important.

Enfin J. MITTAG et HANS OTTO (1936) étudiant 45 souches de bacilles diphtériques n'ayant déterminé que des formes cliniques très légères ne leur trouvent qu'un faible pouvoir pathogène.

Allant plus loin dans cet ordre d'idée :

L. KELLY et Alice POTTER en 1921,

G. BULL et M. KEE en 1923,

G. DENES et plus récemment Clément ROBERT en 1937 écrivent qu'en pratique on ne doit se fier, dans l'isole-

ment des porteurs de germes, qu'au pouvoir pathogène des germes en cause. Si ces bacilles se révèlent non pathogènes on peut sans crainte interrompre l'isolement des sujets qui les hébergent; on évitera ainsi d'interminables séjours à l'hôpital à des enfants porteurs de germes non dangereux.

Hâtons-nous de dire que tous les auteurs ne sont pas de cet avis.

Meyer en 1921, inoculant à des cobayes des B. D. provenant de cas graves, provoque la mort de tous les animaux. Faisant ensuite la même expérience avec des bacilles provenant de porteurs de germes, il constate la mort de la moitié des animaux. Il en conclut que les bacilles provenant de cas bénins peuvent posséder un pouvoir pathogène aussi élevé que celui des bacilles provenant de cas graves et que ces germes présentent au point de vue de l'entourage le même danger que les autres.

D'autres auteurs et en particulier E. Cassoute sont également de cet avis et estiment que si le germe joue un rôle dans les déterminations morbides de la diphtérie, il faut cependant tenir compte d'autres facteurs non moins importants et c'est ainsi que nous entrevoyons la notion du terrain dans la diphtérie, notion qui va faire l'objet du troisième paragraphe de ce premier chapitre.

III. — LE TERRAIN DANS LA DIPHTERIE

Neus venons de voir le grand rôle que les auteurs attribuent au pouvoir pathogène du B. D. ; mais il semble, comme le dit Emile Cassoute, que la notion du terrain dans la diphtérie a été tout d'abord sous-estimée, sinon à peu près méconnue, tant apparaissait certain, indiscutable, dès sa découverte, le rôle du bacille de Loeffler.

Les travaux récents, concernant l'immunité, la vaccination antidiphtérique, les renseignements fournis par l'épreuve de SCHICK, ont mis en évidence l'importance des réactions individuelles, leur variabilité à des époques différentes de l'existence, de sorte que s'il ne peut y avoir de diphtérie sans bacille de LOEFFLER, celui-ci ne suffit pas à lui seul à créer la maladie ; le terrain joue également un rôle primordial.

Comment pourrait-on expliquer sans la notion de terrain le fait que des porteurs de germes sains transmettent à d'autres sujets des diphtéries parfois sévères et malignes ?

L'apparition au sein d'une même famille, de plusieurs cas de diphtéries simultanées, se présentant cependant avec des allures cliniques bien différentes suivant les sujets, ne vient-elle pas apporter une nouvelle preuve du rôle immense que joue le terrain dans la diphtérie ?

A ce propos, citons l'opinion d'E. CASSOUTE qui, ayant observé durant ces dernières années 79 cas de diphtérie chez les membres de 36 familles, a relevé dans le tiers des cas des diphtéries graves et même malignes chez des enfants dont les frères ou sœurs n'avaient que des diphtéries communes. Il semble donc bien que pour chaque famille un même bacille se soit heurté à des résistances différentes du terrain.

Ne pourrait-on encore, ajoute cet auteur, interpréter dans le sens d'un terrain différent les localisations diverses que nous avons notées dans quelques cas : un enfant faisant une diphtérie laryngée pendant que son frère avait une angine simple ; deux autres un simple coryza alors que le frère et la sœur avaient une angine sévère.

De même, dans les cas des paralysies diphtériques peut-on attribuer exclusivement la localisation nerveuse à un neurotropisme de la toxine alors que de nombreux

exemples montrent que cette complication ne s'observe pas toujours chez des frères et sœurs atteints en même temps de diphtérie. On peut donc admettre que le terrain joue un rôle primordial dans les manifestations cliniques de la maladie.

Mais qu'est-ce qui constitue le terrain dans la diphtérie et quel rôle exact va-t-il jouer ?

Peut-on ramener cette notion de terrain à l'immunité antitoxique générale ? Existe-t-il une immunité locale ? N'y a-t-il pas aussi un autre facteur plus général, plus complexe, moins bien connu, que certains auteurs appellent le facteur constitutionnel et qui, s'il ne joue pas à lui seul le rôle primordial dans la résistance de l'organisme, semble néanmoins conditionner l'apparition de l'immunité ?

Nous allons brièvement passer en revue les opinions des auteurs qui ont abordé ce problème si complexe.

1) LE TERRAIN DÉPEND-IL UNIQUEMENT DE LA PRÉSENCE OU DE L'ABSENCE D'ANTITOXINE DIPHTÉRIQUE DANS LE SANG ?

Tout d'abord, rappelons qu'on peut mettre en évidence la présence d'antitoxine diphtérique dans les humeurs par plusieurs méthodes, nous voulons dire l'intra-dermo réaction de SCHICK, la cuti-réaction de REH et le dosage de l'antitoxine dans le sang.

Les sujets ayant une réaction de SCHICK ou de REH négative possèderaient assez d'antitoxine pour être réfractaires à la diphtérie ; par contre, ceux dont les mêmes réactions seraient positives ne seraient pas immuns vis-à-vis de cette maladie. On conçoit qu'il puisse exister tous les intermédiaires entre les sujets à SCHICK positif et ceux à SCHICK négatif ; c'est ce qui explique que le

même germe détermine soit des angines graves ou malignes, soit des atteintes légères, soit ne provoque pas l'apparition de manifestations morbides (porteurs de germes).

Cette immunité antitoxique générale peut être acquise

1) par une première atteinte de diphtérie (angine commune ou grave), mais d'après G. CARRIÈRE et P. DURAND, cette immunité est rare, incomplète et de courte durée ; l'atteinte peut dans quelques cas passer inaperçue, tel est l'avis de RAMON, L. MARTIN, AVIRAGNET, COSTA, TROISIER. Il semble d'ailleurs que les diphtéries graves immunisent moins que les déterminations légères.

2) par un simple contact microbien, insuffisant pour provoquer la maladie, mais qui peut cependant avoir une action vaccinnante. C'est du moins l'avis de LEREBoullet, JOANNON et DUDLEY.

3) Enfin l'immunité peut être acquise par hérédité. On sait que 95 % des nouveaux-nés ont une réaction de SCHICK négative, et que d'autre part la diphtérie est exceptionnelle chez les nourrissons. Il semble que cette immunité héréditaire est transmise par l'organisme maternel: FISCHL et WUNSCHEN en 1895 ont trouvé que dans 65 % des cas le sang du cordon renferme des antitoxines.

EHRLICH et WASSERMANN en 1894 ont démontré la transmission héréditaire de l'immunité chez le cobaye et la chèvre.

De même, le lait serait vecteur d'antitoxine et ROHMER a mis en évidence des antitoxines diphtériques dans le lait maternel. Mais cette immunité héréditaire serait transitoire et de courte durée, tel est du moins l'avis de MEINICKE, ANDERSON, SALOMONSEN et plus récemment de ZOELLER, MOURIQUAND et SEDAILLAN.

Certains auteurs comme TRON et TORELLI attachent une

telle importance à la présence d'antitoxine dans le sang, qu'ils n'instituent une sérothérapie spécifique que chez les sujets atteints d'angine diphtérique et possédant une réaction de SCHICK positive. Les angines à bacilles de LOEFFLER chez les sujets dont la même réaction est négative devant être considérées comme des angines banales chez des porteurs de germes.

Cependant, il est peut-être dangereux de se fier uniquement au test de l'immunité antitoxique, car cette dernière peut varier et disparaître même parfois assez rapidement.

Parmi les auteurs ayant assisté à l'effondrement de l'immunité antidiphtérique sous des causes diverses (maladies anergisantes : rougeole, coqueluche, fièvre typhoïde ; surmenage ; misère physiologique) citons RAMON, DEBRÉ, ZOELLER, DOPFER et J. RENAULT, CASSOUTE, P. FEUILLIE, P. THIRY, C. BLANCARD, COURMONT et SEDAILLAN, SCHICK, GROER, KASSOWITZ.

Ces auteurs citent de nombreux exemples de sujets qui, ayant une réaction de SCHICK négative, contractent cependant la diphtérie par suite de la disparition plus ou moins complète de leur immunité.

Mais la présence ou l'absence d'antitoxine diphtérique dans le sang ne constitue pas le seul facteur de l'immunité. A côté de la résistance générale de l'organisme il existe une résistance locale à laquelle nous allons consacrer le paragraphe suivant.

2) LE TERRAIN NE DÉPEND-IL PAS AUSSI D'UNE RÉSISTANCE LOCALE A L'INFECTION, D'UNE IMMUNITÉ LOCALE ?

ZOELLER étudiant cette question cite le cas de sujets ayant une réaction de SCHICK positive et vivant constamment avec des diphtériques sans contracter la maladie. Il s'exprime en ces termes :

« L'être humain n'a pas tout d'abord à se défendre contre la toxine diphtérique, mais contre le microbe, contre l'infection diphtérique.

» La réceptivité de la maladie ne se superpose pas exactement à une sensibilité à la toxine, à la réactivité — l'état réfractaire ne cadre pas exactement avec la réactivité antitoxique. Avant même qu'il y ait conflit entre les sécrétions du microbe et les humeurs du sujet, l'infection met aux prises le microbe lui-même et les cellules du sujet, d'où l'importance de l'immunité locale qui dépend elle-même de deux facteurs : la qualité de l'épithélium (intégrité), l'activité de la phagocytose à son niveau.

Dans la résistance à l'infection, la réceptivité constituerait le premier stade, la réactivité apparaîtrait plus tard pour produire l'antitoxine spécifique, constituant une défense de seconde ligne.

C'est ce qui explique que chez les porteurs de germes à SCHICK positif, l'état réfractaire local peut se montrer suffisant pour maîtriser l'infection.

Continuant son argumentation, cet auteur signale qu'une réaction de SCHICK positive n'indique pas une prédisposition à contracter la diphtérie, mais signifie tout simplement que le sujet n'a jamais subi les atteintes de la maladie, soit qu'il n'ait jamais rencontré de B. D., soit que son immunité, sa barrière locale l'en ait en quelque sorte séparé.

D'autres auteurs comme E. CASSOUTE, GRENET, FRIEDMAN, DEBRÉ et RAMON, sans attacher une importance capitale à cette immunité locale, mentionnent des exemples dans lesquels elle a semblé jouer un rôle assez important.

Pour J. RENAULT cette résistance locale proviendrait non seulement de l'intégrité de la muqueuse et de la sous-muqueuse, mais encore de ce fait que des atteintes antérieures occultes ou non auraient créé une immunité tissu-

laire locale, rendant impossible l'apparition d'une détermination identique.

Disons en terminant que cette dernière conception est battue en brèche par divers auteurs et, en particulier, par TRON qui, étudiant les cas de récidives dans la diphtérie, observe qu'elles se font en général au même endroit que la localisation initiale, ce qui, d'après lui, tend à exclure que la diphtérie crée, en règle, un état d'immunité locale appréciable dans les tissus.

3) LE TERRAIN NE DÉPEND-IL PAS AUSSI D'UN FACTEUR PLUS COMPLEXE, MOINS BIEN CONNU ET QUI JOUE CEPENDANT UN GRAND RÔLE DANS LA RÉSISTANCE A L'INTOXICATION DIPHTÉRIQUE ?

Quoique les théories de l'immunité locale soient à beaucoup de points de vue fort séduisantes, il n'en reste pas moins vrai que cette résistance locale ne peut pas tout expliquer et qu'il est encore loin d'être prouvé que des sujets à réaction de SCHICK positive et vivant avec des diphtériques ne contractent pas la maladie uniquement par suite des phénomènes d'immunité locale.

D'un autre côté, la présence d'antitoxine diphtérique dans les humeurs ne conditionne pas, à elle seule, un terrain résistant à la diphtérie, car nous nous souvenons des exemples cités plus haut par RAMON, DEBRÉ, RENULT, DOPTER, ZOELLER, etc... de sujets ayant une réaction de SCHICK négative et contractant la maladie, soit, comme le disent les auteurs, par suite de la grande virulence du germe, soit qu'on ait assisté comme il a été démontré dans quelques cas à un brusque effondrement de l'immunité antitoxique générale.

Quoi qu'il en soit, il est indispensable de se demander maintenant pour quelle raison certains sujets s'immuni-

sent facilement, à la suite d'une atteinte morbide, sévère ou occulte, et même à la suite d'une vaccination, alors que les mêmes causes ne provoquent souvent pas l'apparition de l'immunité chez d'autres sujets; pourquoi les uns conservent cette immunité pendant très longtemps alors que d'autres la perdent avec une grande facilité, même celle conférée par la vaccination.

Pourquoi comme le rapporte G. TRON, y a-t-il 1/100 de récides dans la diphtérie et quelques rechutes moins de un mois après une première atteinte ? Parce que certains sujets sont incapables de s'immuniser. A côté de l'immunité antitoxique générale, il existe donc un autre facteur qui, s'il ne joue peut-être pas un rôle capital dans la résistance à la diphtérie, conditionne cependant l'apparition et la conservation de l'immunité.

Tel est brièvement résumé l'avis des nombreux auteurs dont nous allons maintenant citer les références.

HAMBURGER écrit que l'immunité dans la diphtérie résulte non seulement de la teneur du sang en antitoxine, mais aussi d'un facteur complexe inconnu qu'il appelle le facteur constitutionnel, ce facteur étant variable d'un individu à l'autre, d'un moment à l'autre.

HULDA, E. THELANDER soulignent l'énorme rôle du facteur individuel dans la production de l'immunité.

FRANZ WILTSCHKE déposant des B. D. virulents sur la gorge et dans les fosses nasales de quatre enfants dont trois avaient une réaction de SCHICK positive n'observe rien. Il en conclut que cet ordre de choses est dû au terrain sans que celui-ci puisse être ramené à des facteurs simples.

P. COURMONT et SEDAILLAN écrivent : « Il semble qu'il existerait une influence héréditaire, sinon à la résistance contre la diphtérie, tout au moins à la facilité avec laquelle certains sujets s'immunisent contre elle; et, à l'appui de

cette hypothèse, ils citent l'exemple de la famille du grand duc de HESSE; celle de Joséphine de BEAUHARNAIS. La reine HORTENSE, écrivent-ils, a eu une diphtérie gingivale, son fils aîné est mort du croup; en 1815 JOSÉPHINE meurt du croup; en 1835 le prince EUGÈNE, duc de LENCHTEMBERG meurt à son tour du croup.

G. CARRIÈRE cite des exemples analogues.

H. GRENET rapportant les opinions de FINKELSTEIN, BIRK, EBERHARDT qui n'attribuent qu'une minime importance à la négativité de la réaction de SCHICK, conclue que si on ne peut pas admettre entièrement ces opinions, il est légitime de dire qu'à côté du taux antitoxique du sang, élément capital mais non unique, il faut tenir compte d'un facteur constitutionnel.

Pour Mme et M. HIRSZFELD, pour BROKMAN ce facteur constitutionnel héréditaire serait en rapport avec les groupes sanguins des sujets.

Quant à E. CASSOUTE il est de l'avis qu'il existe de bons et de mauvais terrains pour la production de l'antitoxine et que ces variations seraient dues, quelquefois, à une maladie accidentelle, d'autres fois à une atteinte chronique de l'organisme (hérédo-syphilis, tuberculose, par exemple); c'est ce qui explique que les résultats obtenus par la vaccination chez les tuberculeux ont toujours été inférieurs à ceux qu'ont donné les enfants sains (87 à 91 % d'immunisés au lieu de 96 à 98 %).

D'autres fois on ne peut déceler aucune cause et certains sujets apparemment sains, restent tout à fait incapables de produire de l'antitoxine en quantité suffisante, aussi bien après une vaccination qu'après des atteintes répétées et bénignes du B. D. Ces sujets que l'on désigne sous le nom d'anergiques constitutionnels, pour les différencier des anergiques acquis, seront, par la faute de ce

vice humoral, prédisposés à contracter des diphtéries à répétition.

Voici donc résumé l'état actuel de la question et les opinions, contradictoires parfois, des divers auteurs qui ont essayé de la résoudre.

A côté des trois grands problèmes qui dominent véritablement cet exposé, à savoir :

1) Existe-t-il des relations entre la morphologie des germes et les déterminations cliniques de la maladie ?

2) Observe-t-on un parallélisme entre la virulence d'un germe et son aptitude toxigène ?

Quels sont les rapports existant entre la gravité des cas cliniques d'une part, le pouvoir pathogène et le pouvoir toxigène des bacilles diphtériques de l'autre ?

3) Quel est le rôle que joue le terrain ?

Nous avons effleuré au passage d'autres questions de moindre importance, à savoir :

Existe-t-il des moyens certains de différencier le B. D. des pseudo-diphtériques ?

Les caractères, biologique, biochimique, tinctoriaux des B. D. ne peuvent-ils pas présenter des variations ?

Quels sont les rapports qui unissent ces caractères les uns aux autres ?

Nous essaierons dans la discussion de nos résultats expérimentaux de donner notre opinion, bien peu autorisée, sur cette multitude de questions.

CHAPITRE DEUXIEME

Technique de notre experimentation

A partir d'un fragment de pseudo-membrane diphtérique, prélevé sur un sujet dont on connaît l'histoire clinique, on pratique les manipulations suivantes :

1) ENSEMENCEMENT ET EXAMEN DES BACILLES

On ensemence le fragment de pseudo-membrane sur un tube de sérum coagulé que l'on place pendant 24 heures dans une étuve à 37°.

Le lendemain on examine un frottis de la culture coloré par la méthode de GRAM et on note les caractères morphologiques du bacille (dimensions, aspect général) ainsi que les associations microbiennes (B. D. associé à des staphylocoques, à des streptocoques, etc...).

Après ce premier travail, il importe de réaliser l'isolement d'une souche pure de B. D.

2) ISOLEMENT DU GERME

Pour cela on prépare une suspension microbienne dans 10 cc. d'eau physiologique stérile, et, après avoir plongé une euse de platine dans cette suspension, on la promène successivement et sans l'avoir rechargée sur trois autres tubes de sérum coagulé. Ces trois tubes sont ensuite laissés pendant 24 heures dans une étuve à 37°.

Après ce laps de temps on aperçoit, le plus souvent sur le dernier tubeensemencé, des colonies rondes, saillantes, grisâtres, d'environ un millimètre de diamètre et suffisamment espacées pour qu'on puisse prélever l'une d'entre elles sans toucher aux autres. Cette colonie isolée est alors mise en suspension dans 1 centimètre cube d'eau physiologique dont on examine une goutte après étalement sur lame et coloration par la méthode de Gram.

Deux cas peuvent alors se produire — ou bien on a prélevé une colonie d'un germe associé (staphylocoque streptocoque, pneumo-bacille de Freidlander...), dans ce cas il ne reste plus qu'à recommencer cette manipulation aux dépens d'une autre colonie — ou bien on a bien prélevé une colonie de B. D. et dans ce cas on n'a plus qu'à ensemen- cer largement sur un tube de sérum coagulé la suspension de B. D. ainsi obtenue. Ce nouveau tube est mis à l'étuve à 37° et donnera une riche culture pure de bacilles de Loeffler.

C'est aux dépens de cette souche ainsi isolée que nous allons maintenant continuer notre expérimentation.

3) ETUDE DES CARACTERES MORPHOLOGIQUES TINCTORIAUX ET CULTURAUX

1) CARACTÈRES MORPHOLOGIQUES

Nous examinons attentivement la forme et les dimensions des B. D.

2) CARACTÈRES TINCTORIAUX

Ces caractères sont étudiés :

- a) Par la coloration de Gram.
- b) Par la méthode de décoloration à l'alcool pendant cinq minutes.
- c) Par la méthode de coloration d'Ernst-Neisser qui a pour but de colorer en bleu très foncé les corpuscules métachromiques ou corpuscules d'Ernst-Neisser.

3) CARACTÈRES CULTURAUX

Ces caractères seront étudiés en ensemençant les bacilles diphtériques sur cinq milieux.

- 1. Sur sérum coagulé.
- 2. Sur gélose glucosée tournesolée.
- 3. Sur gélose saccharosée tournesolée.
- 4. En gélose profonde de Veillon.
- 5. Sur bouillon Martin (macération de viande non fermentée, additionnée de peptone Martin et de glucose).

4) ETUDE DU POUVOIR PATHOGENE DU B. D.

Pour étudier le pouvoir pathogène du B. D. nous avons choisi le cobaye comme animal d'expérience. Nous avons pu nous procurer des cobayes neufs d'un poids variant entre 350 et 500 grammes.

Prenant la culture pure de 24 heures sur sérum coagulé, nous réalisons une suspension de germes en versant 10 cc. d'eau physiologique stérile dans le tube de culture et en râclant la surface du milieu avec une euse de platine. Nous obtenons ainsi une suspension de bacilles diphtériques dans l'eau physiologique.

Aux dépens de cette suspension nous réalisons des dilutions au $1/10$, $1/100$, $1/500$; nous inoculons enfin 1 cc. de chaque dilution à un cobaye (inoculation sous-cutanée au niveau de la face interne de la cuisse droite). Nous avons ainsi trois cobayes par souche, dont le premier a reçu l'équivalent de $1/10$, le deuxième $1/100$, le troisième $1/500$ de cc. de la suspension microbienne.

Les animaux avaient été au préalable pesés et nous avons coutume de réserver les doses les plus élevées aux animaux les plus lourds.

Il ne restait plus alors qu'à noter la durée de la survie de nos animaux. Disons tout de suite qu'à part de très rares exceptions, nos animaux mouraient dans l'ordre, c'est-à-dire que le cobaye *a* ($1/10$) mourait avant le cobaye *b* ($1/100$) et le *b* avant le cobaye *c* ($1/500$).

Nos cobayes morts, nous notions la durée de leur survie calculée en heures et après incision de la zone d'injection, nousensemencions un tube de sérum coagulé aux dépens de la sérosité sanglante prélevée à ce niveau. Dans presque tous les cas nous avons retrouvé des cultures de B. D. purs, ce qui pouvait, autant qu'on peut le faire, nous per-

mettre d'affirmer que nos animaux étaient bien morts d'intoxication diphtérique et non d'infection surajoutée.

Pour déterminer ce que nous appelons le pouvoir pathogène du bacille diphtérique nous avons adopté la notation suivante :

3 cobayes inoculés	Si décès de a	(1/10)	+
»	»	» b	(1/100) ++
»	»	» c	(1/500) +++

De plus, comme le facteur temps doit jouer également, nous avons décidé d'ajouter une + si le cobaye *a* était mort en moins de 50 heures, ++ si le *b* était mort en moins de 100 heures, +++ si le cobaye *c* était mort en moins de 150 heures.

Ceci est une pure convention, mais il faut bien faire une différence entre le pouvoir pathogène d'un bacille qui tue les trois cobayes en 8 jours et celui d'un bacille qui les tue en 48 heures par exemple.

Nous avons ainsi obtenu divers résultats compris entre +++++ (p. pathogène très élevé) et + (p. p. peu élevé).

A cette technique on peut faire plusieurs objections auxquelles nous allons nous efforcer de répondre.

Tout d'abord on peut objecter que nos cobayes ne pesant pas tous le même poids, certains pouvaient être plus résistants que d'autres à l'injection de nos cultures.

A cela nous répondrons d'abord que les doses les plus élevées étaient toujours injectées aux cobayes les plus gros, par conséquent à ceux qui pouvaient être les plus résistants. D'autre part, si nous envisageons l'ensemble des résultats, tous les cobayes ayant reçu 1/10 de c. étaient à peu près de même poids, de même pour les cobayes ayant reçu 1/100 et 1/500 de suspension microbienne. Nous pouvions donc aisément comparer les propriétés de

nos diverses souches entre elles et c'est au fond ce que nous recherchions.

D'ailleurs, en ce qui concerne les cobayes, il n'est pas du tout prouvé que leur résistance vis-à-vis du bacille de Klebs-Loeffler varie proportionnellement à leur poids. Il serait faux d'injecter une dose double à un cobaye dont le poids est double. À ce propos, nous nous reportons aux travaux de BROKMAN et SPARROW qui, après avoir expérimenté sur la résistance des cobayes vis-à-vis de cultures de B. D., concluent que les différences de sensibilité des cobayes vis-à-vis de la diphtérie, si elles existent, ne dépendent ni du poids, ni de l'âge de ces animaux. Quant à nous, nous avons toujours utilisé des cobayes vivant depuis plusieurs jours dans les mêmes conditions (lo aux, nourriture identiques).

La deuxième objection est la suivante :

On peut nous reprocher de n'avoir pas, à chaque expérience, compté le nombre de germes injectés à nos cobayes.

Il est bien évident que nous n'avons pas, chaque fois, injecté le même nombre de germes à nos animaux d'expérience. Mais à cela nous répondrons qu'il n'est pas prouvé que les effets morbides subissent de grandes variations du fait de l'injection d'une plus ou moins grande quantité de germes. Evidemment, si le nombre des germes allait du simple au double, les résultats seraient variables, mais dans notre expérimentation ce n'était pas le cas.

En effet, nous expérimentions toujours avec des cultures de 24 heures, ensemencées d'une façon identique. La suspension était faite chaque fois dans 10 cc. d'eau physiologique. Enfin, nous avons préparé des suspensions étalon en tubes scellés à la lampe et passés à l'autoclave, tubes que nous comparions aux diverses suspensions sur lesquelles portait notre expérimentation. Nous devons dire

que les tubes étalons et nos suspensions ont été en tous points comparables sauf peut-être dans le cas des souches N° 7, 8 et 14.

5) ETUDE DU POUVOIR TOXIGÈNE DES GERMES

Nous savons que le B. D. a la faculté de produire in vitro dans des milieux de culture appropriés, comme in vivo chez les malades, un poison spécifique: la toxine diphtérique.

En même temps que nous déterminions le pouvoir pathogène de nos souches de B. D. nous recherchions leur aptitude à la production de la toxine.

Dans ce but, chaque souche était ensemencée, après quelques passages sur sérum coagulé, dans un tube contenant 10 cc. de Bouillon MARTIN. Après 4 jours d'exposition à l'étuve à 37° un voile s'était formé à la surface du milieu. A ce moment, nouveau passage sur un autre tube de 10 cc. de Bouillon laissé à l'étuve pendant 48 heures. Troisième passage sur la même quantité de Bouillon, nouvelle exposition de 48 h. à l'étuve à 37°. A ce moment enfin, dernier passage en ballon contenant 50 cc. de Bouillon MARTIN. Après avoir laissé pendant 10 jours ce ballon à l'étuve à 37° la culture était filtrée sur bougie et le filtrat injecté à des dilutions diverses, sous la peau de cobayes neufs aux fins de détermination de la dose minima mortelle pour le cobaye, index du pouvoir toxique.

Au début de notre expérimentation, nous avions injecté à nos cobayes 1 cc. d'une dilution au 1/10, au 1/100 au 1/150. Mais le pouvoir toxigène de la plupart de nos souches étant inférieur à ces taux, nous avons préféré suivre la technique suivante:

On injecte d'abord 1 cc. de filtrat à un cobaye. Si l'animal meurt on injecte alors 1 cc. de filtrat dilué de moitié et ainsi de suite on injecte successivement, au fur et à mesure de la mort de nos animaux, toute la gamme des dilutions précitées c'est-à-dire les dilutions au 1/10, 1/100, 1/150.

Suivant le nombre des cobayes tués par la toxine nous disons que le pouvoir toxigène est plus ou moins élevé. Ce que nous résumerons de la façon suivante :

Mort du cobaye ayant reçu 1 cc. de toxine pure +

— — — — 1 cc. de tox. diluée 1/2 ++

— — — — 1 cc. de tox. dil. 1/10 +++

et ainsi de suite.

Ici encore nous tenons compte du facteur durée de survie et nous avons coutume d'ajouter une + si 1 cc. de toxine pure a déterminé la mort en moins de 36 heures, deux ++ si 1/2 a déterminé la mort en moins de 50 heures, trois +++ si 1/10 a déterminé la mort en moins de 100 heures et ainsi de suite (150 heures pour 1/50 par exemple).

Le nombre de + sera donc proportionnel au pouvoir toxigène du germe étudié.

Parallèlement à la détermination du pouvoir toxigène des souches de B. D. par l'injection à des cobayes nous avons essayé de doser le pouvoir toxique de nos filtrats par la méthode de floculation.

Voici comment nous avons opéré. Dans un porte-tube on dispose un certain nombre de tubes d'une contenance de 4 cc. environ. On répartit dans ces tubes le filtrat dont on veut mesurer le pouvoir floculant à raison de 1 cc. de filtrat par tube. On ajoute ensuite aux filtrats des dilutions de sérum antidiphthérique étalon de manière à ce que 1 cc. de filtrat soit mélangé à 2 unités antitoxiques dans le premier tube, à 1 unité et demi dans le deuxième, à une unité dans le troisième et ainsi de suite.

Nous obtenons donc une échelle ou des quantités de 1 cc. de filtrat sont respectivement en présence de 2 - 1 1/2 - 1 - 0,75 - 0,50 - 0,25 - 0,10 - 0,05 - 0,01 unités antitoxique. Cette échelle est laissée à l'étuve à 40° jusqu'à ce qu'un flocculat apparaisse dans l'un des tubes.

Si la flocculation apparaît d'abord dans le tube où se trouvent mélangés 1 cc. de filtrat et 0,75 unités antitoxique par exemple, nous pourrions dire, d'après le principe de la méthode de flocculation, que la toxine étudiée possède un pouvoir flocculant, expression de la valeur antigène, égal à 0,75 unités.

Telle est, brièvement résumée, la technique de notre expérimentation.

CHAPITRE TROISIEME

Observations cliniques et résultats expérimentaux

Nous allons maintenant, à propos de chaque cas observé dire quelques mots des déterminations cliniques, et énumérer ensuite les résultats de notre expérimentation.

Pour cela nous adopterons l'ordre suivant :

I. — OBSERVATION CLINIQUE.

II. — ETUDE EXPERIMENTALE.

1) MORPHOLOGIE.

Nous avons rassemblé sous cette dénomination les caractères cultureux, tinctoriaux, l'aspect et les dimensions des B. D. ainsi que l'étude des associations microbiennes.

a) *La culture sur sérum coagulé (s.c.)*

Bouillon Martin (B. M.)

Gélose glucosée tournesolée (G. G. T.)

Gélose saccharosée tournesolée (G.S.T.)

Gélose Veillon (G. V.)

— Sur s. c. l'abondance de la culture sera désignée par une, deux ou trois + suivant que la culture est grêle, d'abondance moyenne ou très abondante.

— Sur B. M. une + désignera léger voile apparu en 72 h
deux ++ désigneront léger voile apparu en 48 h.

trois +++ désigneront voile important apparu en
48 heures.

— Sur G.G.T. et G.S.T. une + signifiera virage du milieu,
0 signifiera : pas de virage.

— Sur G.V. la culture pourra en aérobiose ou en
aéronaérobiose.

b) *Le germe: dimensions*

associations

coloration gram

gram décoloré

corpuscules métachromatiques.

— Dimensions: le bacille sera long L.

moyen M.

court C.

— Associations: le germe pourra être associé à des
staphylocoques, à des streptocoques, à des pneumobacilles de Fried-
lander etc...

— Coloration: gram sera + ou —.

Décoloré ou non par action de l'alcool
pendant 5 m. Si décoloré +

Si résiste à décol. 0

— Corpuscules métachromatiques:

Pas de corpuscules métach.	0
Quelques corpuscules	+
Corp. en abondance moyenne	++
Très nombreux corpuscules	+++

2) POUVOIR PATHOGÈNE.

Si aucun pouvoir pathogène 0.

Si le pouvoir pathogène existe il sera marqué par un nombre de croix allant de 1 à 6 suivant son importance.

3) POUVOIR TOXIGÈNE.

a) *Etudié sur le cobaye.*

Si pas de p.t 0

S'il existe un p.t., il sera lui aussi proportionnel ou nombre de croix.

b) *Etudié par la méthode de flocculation.*

III. — CONCLUSIONS.

Une très brève conclusion terminera chaque observation.

De plus nous avons classé nos malades suivant la gravité des manifestations cliniques, en quatre catégories.

- 1) Les porteurs de germes,
- 2) Les sujets atteints d'angines diphtériques légères,
- 3) Ceux qui présentaient des angines de gravité moyenne,
- 4) Les malades atteints d'angines sévères et malignes.

A la fin de chaque catégorie nous ferons un petit tableau d'ensemble, récapitulant les divers caractères expérimentaux des germes en cause.

I) LES PORTEURS DE GERMES

Tous les sujets contenus dans ce groupe étaient des porteurs de germes sains, chez lesquels la présence de B.D dans le rhino-pharynx n'avait déterminé absolument aucun symptôme morbide. Nous ne transcrirons donc, en ce qui les concerne, que nos résultats expérimentaux.

N. 1

RESULTATS EXPERIMENTAUX.

1) MORPHOLOGIE.

a) *La culture sur s. c.* +++

B. M. : ++

G. G. T. : +

G. S. T. : 0

G. V. aéro anaérobie.

b) *Le germe*: Dimensions: moyen.

Associations : staphylo.

Coloration gram : +

g. décol. : +

C. métachromatique : +

2) P. PATHOGÈNE : 0.

3) P. TOXIGÈNE a) *sur le cobaye* : 0.

b) *Par la méthode de floeul*:
0,05.

N. 2

RESULTATS EXPERIMENTAUX.

1) MORPHOLOGIE:

a) *La culture sur s. c.* : +++

B. M. : +

G. G. T. : +

G. S. T. : +

G. V. : aéro anaérobie.

b) *Le germe* : Dimensions : court.

Association : pneumo b. de
Frieflander.

Coloration gram : +
g. déc. : +

C. métachromatique : 0

2) POUVOIR PATHOGÈNE : 0.

3) POUVOIR TOXIGÈNE : a) 0
b) 0,05

N: 3

RESULTATS EXPERIMENTAUX.

1) MORPHOLOGIE.

a) *La culture sur* S. C. : +++
B. M. : +++
G. G. T. : +
G. S. T. : +
G. V. : aéro anaérobie.

b) *Le germe* : Dimensions : moyen.
Associations : staphylo.
Coloration gram : +
g. déc. : +
C. métachromatiques +

2) POUVOIR PATHOGÈNE : +++

3) POUVOIR TOXIGÈNE : a) ++++
b) 0,10

N. 4

RESULTATS EXPERIMENTAUX.

1) MORPHOLOGIE.

a) *La culture sur s. c.* : +++
 B. M. : +
 G. G. T. : +
 G. S. T. : 0
 G. V. aéro anaérobie.

b) *Le germe*: Dimensions: moyen.
 Associations : staphylo
 Coloration gram : +
 g. déc. : +
 C. métachromatiques 0.

2) POUVOIR PATHOGENE: ++

3) POUVOIR TOXIGENE : a) 0
 b) 0,05

N. 5

RESULTATS EXPERIMENTAUX.

1) MORPHOLOGIE.

a) *La culture sur s. c.* : +++
 B. M. : +
 G. G. T. : +
 G. S. T. : 0
 G. V. aéro anaérobie.

b) *Le germe*: Dimensions: moyen.
 Associations : staphylo.
 Coloration gram : +
 g. déc. : +
 C. métachromatiques 0

2) POUVOIR PATHOGÈNE: ++

3) POUVOIR TOXIGÈNE: a) +

b) 0,10

N. 6

RESULTATS EXPERIMENTAUX.

1) MORPHOLOGIE.

a) *La culture sur* s. c. : +++

B. M. : ++

G. G. T. : +

G. S. T. : +

G. V. aéro anaérobie.

b) *Le germe*: Dimensions: moyen.

Associations : staphylo.

Coloration gram : +

g. déc. : +

C. métachromatiques +

2) POUVOIR PATHOGÈNE ++

3) POUVOIR TOXIGÈNE: a) +++

b) 0,10

N. 7

RESULTATS EXPERIMENTAUX.

1) MORPHOLOGIE.

a) *La culture sur* s. c. : +

B. M. : +++

G. G. T. : +

G. S. T. : 0

G. V. aéro anaérobie.

b) *Le germe* : Dimensions: court.

Associations: stap et B
pseudo-charbonneux.

Coloration gram : +
g. déc. : +

C. métachromatiques 0

2) POUVOIR PATHOGÈNE : 0.

3) POUVOIR TOXIGÈNE : a) 0

b) 0,10

N. 8

RESULTATS EXPERIMENTAUX.

1) MORPHOLOGIE.

a) *La culture sur s. c.* : +

B. M. : ++

G. G. T. : +

G. S. T. : +

G. v. aéro anaérobie.

b) *Le germe* : Dimensions : court.

Associations : staphylo

Coloration gram : +

g. décol. : +

C. métachromatiques 0

2) POUVOIR PATHOGÈNE : 0.

3) POUVOIR TOXIGÈNE : a) 0

b) 0,05

N. 9

RESULTATS EXPERIMENTAUX.

1) MORPHOLOGIE.

a) *La culture sur s. c.* : +++

B. M. : +

G. G. T. : +

G. S. T. : 0

G. v. aéro anaérobie.

b) *Le germe*: Dimensions: moyen.
Associations : staphylo.
Coloration gram : +
g. déc. : +
C. métachromatiques +

2) POUVOIR PATHOGÈNE: + + +

3) POUVOIR TOXIGÈNE: a) + + +
b) 0,10

N. 10

RESULTATS EXPERIMENTAUX.

1) MORPHOLOGIE.

a) *La culture sur s. c.* : + + +
B. M. : +
G. G. T. : +
G. S. T. : 0
G. V. aéro anaérobie.

b) *Le germe*: Dimensions: moyen
Associations : staphylo.
Coloration: gram.: +
g. décol +
C. métachromatiques +

2) POUVOIR PATHOGÈNE : 0.

3) POUVOIR TOXIGÈNE: a) 0
b) 0,05

CONCLUSIONS RELATIVES AUX PORTEURS DE GERMES

En résumé, nous avons étudié chez dix porteurs de germes sains:

7 souches de bacilles moyens

3 souches de bacilles courts

Sur ces 10 souches, 4 possédaient tous les caractères morphologiques tinctoriaux et cultureux des B.D.

Sur les 6 souches restant 3 ne présentaient pas de corpuscules métachromatiques, 1 faisait virer le milieu G.S.T. 2 possédaient en même temps les deux anomalies précitées.

En ce qui concerne le pouvoir pathogène, la moitié des souches n'en possédait pas, l'autre moitié présentant un pouvoir pathogène variant entre ++ et +++.

Le pouvoir toxigène mesuré par la première méthode (injection à l'animal d'expérience du filtrat de B.M.) s'est montré inexistant dans 6 cas, moyen dans 4 cas (variant entre +++ et ++++). La méthode de floculation a démontré que l'aptitude toxigène de nos souches variait entre 0,5 et 0,10 unités toxiques.

II, Angines diphtériques légères

N. 11

I. — OBSERVATION CLINIQUE.

L... Robert, trois ans et demi.

a) ANTÉCÉDENTS: non vacciné.

b) HISTOIRE DE LA MALADIE:

Début le 31 Décembre 1936.

Etat: localement: légère adénopathie sous angulo-maxillaire droite. Fausse membrane sur l'amygdale droite.

état général: bon. Température 38°5.

Evolution: Disparition des signes locaux en 48 heures sous l'influence de l'injection de 20 cc. de sérum anti-diphtérique.

II. — ETUDE EXPERIMENTALE.

1) MORPHOLOGIE:

a) *La culture sur* S.C. : +++

B.M. : +++

G.G.T. : +

G.S.T. : 0

G.V. : aéroanaérobie

b) *Le germe*: Dimensions: moyen

Associations : rares staphylocoques.

Coloration g. : +

g. décol. : +

C. métachromatiques: +

2) POUVOIR PATHOGÈNE +++

3) POUVOIR TOXIGÈNE a) 0

b) 0,05

III. — CONCLUSIONS.

Angine diphtérique légère. Bacille moyen ayant tous les caractères morphologiques du bacille diphtérique, possédant un pouvoir pathogène moyen, pas de pouvoir toxigène (mesuré par la première méthode) mais une aptitude toxigène égale à 0,05 unités toxiques (par la méthode de floculation).

N. 12

I. — OBSERVATION CLINIQUE.

M... Jean, 10 ans.

a) ANTÉCÉDENTS: non vacciné.

b) HISTOIRE DE LA MALADIE:

Début le 8 Novembre 1936.

Etat : le 10 Nov. 1936:

localement: adénopathie sous angulo-maxillaire gauche.

Etat général: temp. 38°2, pouls 90.

Evolution: Disparition des signes locaux en 48 heures sous l'influence de la sérothérapie antidiphtérique (60 cc.) Guérison sans séquelles.

II. — ETUDE EXPERIMENTALE.

1) MORPHOLOGIE:

a) *La culture sur S.C.* : +++

B.M. : ++

G.G.T. : +

G.S.T. : 0

G.V. : aéroanaérobie

b) *Le germe*: Dimensions: moyen

Associations: staphylocoques.

Coloration g. : +

g. décol. : +

C. métachromatiques ++

2) POUVOIR PATHOGÈNE +++

3) POUVOIR TOXIGÈNE a) +++++

b) 0,10

III. — CONCLUSIONS.

Angine légère.

Bacille moyen possédant tous les caractères morphologiques du bacille de Klebs Loeffler. Pouvoir pathogène et pouvoir toxigène élevés.

N. 13

I. — OBSERVATION CLINIQUE.

R... Jean, 24 ans.

a) ANTÉCÉDENTS: porteur de germes sain, entre à la clinique Pasteur où une réaction de Schick est pratiquée.

Cette réaction se montre + le 12 Décembre 1936.

b) HISTOIRE DE LA MALADIE:

Début le 12 Décembre 1936.

Etat: local: adénopathie cervicale bilatérale.

général: temp. 39°5, pouls à 100.

angine pseudo-membraneuse droite.

Evolution: L'état local rentre dans l'ordre en 4 jours après l'injection de 50 cc. de sérum antidiph-térique.

Guérison sans séquelles.

II. — ETUDE EXPERIMENTALE.

1) MORPHOLOGIE:

a) *La culture sur* S.C. : . . . + + +

B.M. : +

G.G.T. : +

G.S.T. : +

G.V. : aéroanaérobie

b) *Le germe*: Dimensions; long

Associations: staphylocoques.

Coloration g. : + +

g. décol. : +

C. métachromatiques : 0

2) POUVOIR PATHOGENE: + +

3) POUVOIR TOXIGENE a) + + +

b) 0,10

III. — CONCLUSIONS.

Angine légère apparue chez un porteur de germes à schick positif.

Bacille long faisant virer le milieu saccharosé: ne possédant pas de corpuscules métachromatiques, ayant un pouvoir pathogène assez faible, un pouvoir toxigène moyen.

I. — OBSERVATION CLINIQUE.

Melle B... Louise, 16 ans.

a) ANTÉCÉDENTS: rien à signaler.

b) HISTOIRE DE LA MALADIE:

Début le 5 Janvier 1937.

Etat: local : adénopathie sous angulo-maxillaire droite,
fausses membranes des deux côtés mais
prédominant à droite.

général: bon; temp. 38°8.

Evolution: Disparition des signes locaux en 48 heures
après l'injection de 70 cc. de sérum.
Guérison sans séquelles.

II. — ETUDE EXPERIMENTALE.

1) MORPHOLOGIE:

a) *La culture sur* S.C. : ++

B.M. : +++

G.G.T. : +

G.S.T. : 0

G.V. : aéroanaérobie

b) *Le germe*: Dimensions: moyen

Associations: staphylocoques.

Coloration g. : +

g. décol. : +

C. métachromatiques ++

2) POUVOIR PATHOGENE +

3) POUVOIR TOXIGÈNE a) + + + +

b) 0,10

III. — CONCLUSIONS.

Angine légère.

Bacille moyen ayant tous les caractères morphologiques du B.D.

Pouvoir pathogène faible.

Pouvoir toxigène important.

N. 15

I. — OBSERVATION CLINIQUE.

G... Marie, 33 ans.

a) ANTÉCÉDENTS : r. à. s.

b) HISTOIRE DE LA MALADIE :

Début le 20 Février 1937.

Etat local : adénopathie sous angulo-maxillaire droite.
pseudo-membranes recouvrant l'amygdale droite.

Evolution : disparition des symptômes locaux en 9 jours sous l'influence d'un traitement purement local, la malade ayant refusé toute injection de sérum.

(Guérison sans séquelles.

II. — ETUDE EXPERIMENTALE.

1) MORPHOLOGIE :

a) *La culture sur* S.C. : +++

B.M. : +

G.G.T. : +

G.S.T. : 0

G.V. : aéroanaérobie

b) *Le germe*: Dimensions: moyen
Associations: staphylocoques.
Coloration g. : +
g. décol. : +
C. métach. +

2) POUVOIR PATHOGÈNE ++

3) POUVOIR TOXIGÈNE a) 0
b) 0,05

III. — CONCLUSIONS.

Angine légère ayant guéri sans le secours de la sérothérapie.

Bacille moyen ayant tous les caractères morphologiques du B.D.

Pouvoir pathogène peu élevé.

Pouvoir toxigène nul (par inoculation au cobaye) égal à 0,05 unités toxiques (par méthode de flocul).

CONCLUSIONS RELATIVES AUX SUJETS ATTEINTS D'ANGINES LEGERES

En résumé, chez cinq sujets atteints d'angines diphtériques légères, (un cas guéri sans sérothérapie, les 4 autres ayant nécessité des doses de sérum variant de 20 à 70 cc.) ne s'étant accompagnées d'aucune complication; nous avons relevé 4 souches de B. moyens possédant toutes les caractéristiques morphologiques du B.D. et une souche de bacilles longs faisant virer le milieu G.S.T. et ne possédant pas de corpuscules métachromatiques.

Ces souches avaient un pouvoir pathogène moyen de + à +++). Deux ne possédaient pas, de pouvoir toxigène (mesuré par la première méthode) mais la méthode de flocculation montra un pouvoir toxique variant entre 0,05 et 0,10 unités.

III. Angines diphtériques de gravité moyenne

N. 16

I. — OBSERVATION CLINIQUE.

L. Ginette, 9 ans.

a) ANTÉCÉDENTS: angine diphtérique il y a 6 ans.

b) HISTOIRE DE LA MALADIE:

Début: le 31 Déc. 1936 par douleurs pharyngées et céphalées.

Etat local: adénopathie sous angulo-maxillaire bilatérale; pseudo-membranes recouvrant les deux amygdales; haleine fétide.

général: temp. 39°, pouls 100.

Evolution: disparition de tous les symptômes locaux et généraux en 3 jours après l'injection de 270 cc. de sérum.

Guérison sans séquelles.

II. — ETUDE EXPERIMENTALE.

1) MORPHOLOGIE:

a) *La culture sur S.C.* : + + +

B.M. : +

G.G.T. : +

G.S.T. : 0

G.V. : aéroanaérobie

b) *Le germe*: dimensions : court

Associations: staphylocoques.

Coloration g. : +

g. décol. : +

C. métachromatiques : +

2). POUVOIR PATHOGÈNE : +

3) POUVOIR TOXIGÈNE a) +++

b) 0,10

III. — CONCLUSIONS.

Angine présentant un certain caractère de gravité.

Bacille court possédant tous les caractères morphologiques du B.D.

Pouvoir pathogène très faible.

Pouvoir toxigène moyen.

N. 17.

I. — OBSERVATION CLINIQUE.

R... André, 9 ans.

a) ANTÉCÉDENTS: rien à signaler.

b) HISTOIRE DE LA MALADIE:

Début: le 10 Nov. 1936 par douleur pharyngée et temp. 38°3.

Etat local: adénopathie sous angulo-maxillaire bilatérale; pseudo-membranes recouvrant les deux amygdales.

général: température à 38°5, pouls 100.

Evolution: rétrocession de tous les symptômes en 5 jours sous l'influence de l'injection de 220 cc. de sérum.

Guérison sans séquelles.

II. — ETUDE EXPERIMENTALE.

1) MORPHOLOGIE :

a) *La culture sur* S.C. : + + +

B.M. : + +

G.G.T. : +

G.S.T. : 0

G.V. : aéroanaérobie

b) *Le germe*: Dimensions: moyen

Associations: staphylocoques.

Coloration g. : +

g. décol. : +

C. métachromatiques : +

2) POUVOIR PATHOGENE + + + +

3) POUVOIR TOXIGENE a) +

b) 0,05

III. — CONCLUSIONS.

Angine diphtérique assez grave.

Bacille moyen possédant tous les caractères morphologique du B.D.

Pouvoir pathogène élevé.

Pouvoir toxigène très faible.

N. 18

I. — OBSERVATION CLINIQUE.

B... Jacqueline, 7 ans.

a) ANTECEDENTS: rien à signaler.

b) HISTOIRE DE LA MALADIE:

Début: le 22 Nov. 1936.

Etat local: adénopathie sous angulo-maxillaire bilatérale. Pseudo-membranes sur les deux amygdales et sur la luette.

général: temp. 39°7; pouls 110.

Evolution: Rétrocession de tous les symptômes locaux et généraux après l'injection de 150 cc. de sérum antidiphthérique.

Guérison sans séquelles.

II. — ETUDE EXPERIMENTALE.

1) MORPHOLOGIE:

a) *La culture sur* S.C. : +++

B.M. : +

G.G.T. : +

G.S.T. : +

G.V. : aéroanaérobic

b) *Le germe*: Dimensions: moyen

Associations: staphylocoques.

Coloration g. : +

g. décol. : +

C. métach. : +

2) POUVOIR PATHOGENE +++++

3) POUVOIR TOXIGENE a) +++++

b) 0,05

III. — CONCLUSIONS.

Angine assez grave.

Bacille moyen faisant virer le milieu sacharosé.

Pouvoir pathogène élevé.

Pouvoir toxigène élevé (mesuré par la première méthode).

Pouvoir toxigène faible (mesuré par la méthode de floculation).

N. 19

I. — OBSERVATION CLINIQUE.

F... Paul, 21 ans.

a) ANTÉCÉDENTS : rien à signaler.

b) HISTOIRE DE LA MALADIE:

Début: le 4 février 1937 par douleurs pharyngées, céphalées et asthénie.

Etat: le 5 Fév. 1937:

local: adénopathie sous-angulo-maxillaire bilatérale; pseudo-membranes recouvrant l'amygdale et le pilier antérieur du voile du palais à droite, l'amygdale gauche et une partie de la luette.
général: temp. 38°8, pouls 110; asthénie.

Evolution : de l'angine : rétrocession de tous les symptômes locaux en 5 jours après l'injection de 180 cc. de sérum antidiphtérique.

de la maladie: la malade se lève au 10^e jour.
Guérison sans séquelles.

II. — ETUDE EXPERIMENTALE.

1) MORPHOLOGIE:

a) *La culture sur* S.C. : + + +

B.M. : +

G.G.T. : +

G.S.T. : 0

G.V. : aéroanaérobie

b) *Le germe*: dimensions: court.

Associations: staphylocoques.

Coloration g. : +

g. décol. : +

C. métachromatiques : +

2) POUVOIR PATHOGÈNE + + + +

3) POUVOIR TOXIGÈNE a) + + + +

b) 0,25

III. -- CONCLUSIONS.

Angine présentant certains caractères de gravité.

Bacille court présentant tous les caractères morphologiques du B.D.

Pouvoir Pathogène et toxigène importants.

CONCLUSIONS RELATIVES AUX SUJETS ATTEINTS D'ANGINES DIPHTÉRIQUES DE GRAVITE MOYENNE

En résumé, chez 4 sujets atteints d'angines diphtériques de gravité moyenne (dose de sérum oscillant entre 150 cc. et 270 cc. mais n'ayant entraîné aucune complication) nous avons relevé 2 souches de bacilles moyens et 2 souches de bacilles courts.

Ces bacilles présentaient tous les caractères morphologiques du B.D. sauf dans un cas où le germe en cause fit virer le milieu G.S.T.

Leur pouvoir pathogène est très élevé (+ + + +) sauf dans un cas (+).

Leur aptitude toxigène mesurée par la première méthode se révéla très importante (+ + + - + + + +) sauf dans un seul cas (+); dosée par la méthode de floculation; nous avons décelé un pouvoir toxique variant entre 0,05 et 0,25 unités toxiques.

IV. Diphtéries sévères et malignes

N. 20

I. — OBSERVATION CLINIQUE.

M... Blanche, 50 ans.

- a) ANTÉCÉDENTS: Aurait eu une angine banale il y a 2 mois.
Aurait été en contact avec une porteuse de germes?

b) HISTOIRE DE LA MALADIE:

Début: brutal le 11 Nov. 1936 par douleur pharyngée, fièvre ? sueurs, asthénie.

Le 15, ayant craché des fausses membranes la malade entre à la Clinique Pasteur.

Etat: le 15 Novembre 1936.

Etat local: énorme adénopathie sous angulo-maxillaire bilatérale sans périadénite. Pseudo-membranes grisâtres recouvrant d'un côté l'amygdale droite, les piliers droits et la luette, de l'autre les piliers et l'amygdale gauche. Pas de fétidité de l'haleine.

Etat général: temp. 38°2, pouls à 100, pâleur, asthénie, dyspnée légère, dysphagie et léger nasonnement.

Examen somatique négatif, si ce n'est

un assourdissement du premier bruit
cardiaque à la pointe.

Tension artérielle 11/6,5.

Examens de laboratoire:

Urines: albuminurie 1 gr. 10 par litre, léger excès
d'urobiline.

Azotémie: 0,51.

Formule sanguine: G.R. 4.600.000

G.R. 26.000

Poly 75%

Grands mono 4 %

Lympho. 21%

Plaquettes sanguines 3 25 000

Evolution.

1) de l'angine: disparition des signes locaux en 7
jours sous l'influence de l'injection
de 500 cc. de sérum antidiphthérique, et
de 70 mmg. de strychnine.

2) De de la maladie:

persistance: de l'asthénie,
de la fièvre.

De plus, on note de petites suffusions
hémorragiques au points d'injection
du sérum.

Au 10^e jour de la maladie (21 Nov.) apparition d'ac-
cidents sériques, 6 jours après le début de la séro-
thérapie.

Au 17^e jour de la maladie (28 Nov. ébauche d'un
syndrome secondaire de Marfan caractérisé par la
reprise de la fièvre (39°6) l'apparition d'une paraly-
sie vélo-palatine, d'un dédoublement du 2^e bruit à la
base. Les réflexes tendineux deviennent paresseux.

- Cet épisode évolue du 28 Nov. au 9 Déc.
- Pendant ce laps de temps, on note en plus des symptômes précités, l'apparition d'une paralysie pupillaire à l'accommodation, d'une hypoacousie; de plus la malade présente des bouffées d'extra systoles.
- Les signes humoraux ne présentent rien de particulier. Du 9 Déc. au 18 Déc. diminution notable de tous ces symptômes. Tout semble rentrer dans l'ordre.

Au 37^e jour de la maladie (18 Déc. 36) apparition d'un syndrome malin tardif caractérisé par la reprise de la paralysie vélo-palatine, de la parésie des membres inférieurs avec abolition des réflexes tendineux et violentes douleurs nocturnes, accompagnées d'atrophie musculaire sans modification de l'excitabilité électrique. La fièvre oscille entre 37°5 et 38°.

Le pouls bat entre 100 et 110.

Examens de laboratoire:

Urines: traces d'albumine.

Azotémie: 0,40.

Formule sanguine: G.R.	4.200.000
G.B.	18.000
Poly.	83%
Lympho	16%
Myélocyte	1

Cet épisode évolue du 37^e au 56^e jour de la maladie (du 18 Déc. 1936 au 6 Janv. '37). Les réflexes tendineux ne réapparaissent qu'à partir du 14 Janv. 1937.

La malade sort du service fin Janv. 1937 complètement guérie.

Soulignons en terminant que cette malade a reçu des doses importantes de sérum antidiphthérique 500 cc. et qu'elle a été soumise à une strychnothérapie intensive et ininterrompue: environ 576 mngs de strychnine en 72 jours.

II. — ETUDE EXPERIMENTALE.

1) MORPHOLOGIE:

a) *La culture sur* S.C. : +++

B.M. : +

G.G.T. : +

G.S.T. : 0

G.V. : aéroanaérobie

b) *Le germe*: Dimensions: moyen

Associations: staphylocoques.

Coloration g. : +

g. décol. : +

C. métachromatiques ++

2) POUVOIR PATHOGENE : +++

3) POUVOIR TOXIGENE.

a) par inoculation au cobaye ++

b) par méthode de floculation 0,25.

III. — CONCLUSIONS.

Angine diphtérique sévère, à évolution prolongée, ayant provoqué l'apparition successive d'un syndrome secondaire malin de MARFAN et d'un syndrome du cinquantième jour de GRENET, ayant cédés à une sérothérapie et à une strychnothérapie intensives. Bacille moyen présentant tous les caractères morphologiques du B.D. Pouvoir pathogène moyen, pouvoir toxigène assez peu important (1^{re} méthode); assez élevé (méthode de floculation).

N. 21

I. — OBSERVATION CLINIQUE.

S... Prosper, 32 ans.

a) ANTÉCÉDENTS: r. à. s.

b) HISTOIRE DE LA MALADIE:

Début le 4 Nov. 1936 par douleurs pharyngées, temp. 39°
pâleur, agitation.

Etat: le 5 Nov. 1936.

local: volumineuses pseudo-membranes recouvrant les piliers, les amygdales et engainant la luette. Adénopathie cervicale bilatérale.

général: temp. 39°6, pouls 130; pâleur généralisée, agitation extrême.

Evolution: Mort le 6 Nov. 1936 en plein syndrome de toxémie diphtérique.

II. — ETUDE EXPERIMENTALE.

1) MORPHOLOGIE:

a) *La culture sur* S.C. : + + +

B.M. : +

G.G.T. : +

G.S.T. : 0

G.V. : aéroanaérobie

b) *Le germe:* Dimensions: courts.

Associations: staphylocoques.

Coloration g. : +

g. décol : +

C. métachrom. : + + +

2) POUVOIR PATHOGÈNE +++

3) POUVOIR TOXIGÈNE a) au cobaye +++++

b) flocculat. 0,50

III. — CONCLUSIONS.

Angine grave ayant entraîné la mort.

Bacille court ayant tous les caractères morphologiques du B.D., présentant un pouvoir pathogène moyen, un pouvoir toxigène très élevé.

N. 22

I. — OBSERVATION CLINIQUE.

G... Delphine, 9 ans.

a) ANTÉCÉDENTS : r. à. s.

b) HISTOIRE DE LA MALADIE:

Début: le 18 Nov. 36 par douleurs pharyngées et asthénie.

Etat: le 25 Nov. entre à la Clinique Pasteur.

local: adénopathie bilatérale sans périadénite ;
énormes pseudo-membranes recouvrant
les piliers et les amygdales des deux
côtés, ainsi que la moitié droite de la
luette; haleine fétide.

Examens de laboratoire.

Urines: albuminurie légère, présence de pigments et
de sels biliaires.

Azotémie: 0,35.

Formule sanguine G.R.	4.500.0000
G.B.	17.000
Poly.	84%
G.M.	1%
Lympho	15%

Evolution.

1) De l'angine: les signes locaux disparaissent en 5 jours sous l'influence de la sérothérapie (370 cc.) et de de la strychnothérapie (50 mmgs en cinq jours).

2) De la maladie:

Au 20^e jour de la maladie (8 Déc. 36) légère recrudescence thermique à 38° sans autre signe.

Au 32^e jour, de la maladie, tachycardie à 110, 120.

Au 50^e jour (10-1-37) apparition d'une parésie vélo-palatine caractérisée uniquement par du nasonnement.

Guérison totale le 16 Janv. 37 c'est-à-dire au 56^e jour de la maladie.

II. — ETUDE EXPERIMENTALE.

1) MORPHOLOGIE.

a) *La culture sur* s.c. : + + +

B.M. : + +

G.G.T. : +

G.S.T. : 0

G.V. : aéroanaérobie.

b) *Le germe*: Dimensions: moyen

Associations : staphylocoques.

Coloration gram. : +

g. décol. : +

C. métachromatiques : + + +

2) POUVOIR PATHOGÈNE ++++++

3) POUVOIR TOXIGÈNE a) +++++

b) 0,10

III. — CONCLUSIONS.

Angine grave ayant déterminé aux environs du 50^e jour une parésie vélo-palatine.

Bacille moyen ayant tous les caractères morphologiques du B.D., à pouvoir pathogène et toxigène très élevés.

N. 23

I. — OBSERVATION CLINIQUE.

L... André, 8 ans.

a) ANTÉCÉDENTS: r. à. s.

b) HISTOIRE DE LA MALADIE:

Début: le 29 Nov. 1936 par douleurs pharyngées, dysphagie et vomissements:

Etat: local: énorme adénopathie cervicale avec périadénite. Angine pseudo-phlegmoneuse gauche avec volumineuses fausses membranes recouvrant les piliers et l'amygdale gauche, une partie de la luette et l'amygdale droite.

général: temp. 39°, pouls 116.

Examens de laboratoire.

Urines: légère albuminurie.

présence de pigments, de sels biliaires.

excès d'urobiline.

Azotémie: 0,40.

Formule sanguine: G.R.	4.540.000
G.B.	24.000
Poly.	82%
G.M.	4%
Lympho.	14%

Evolution:

1) De l'angine: Disparition des signes locaux en 9 jours environ sous l'influence de la sérothérapie (360 cc.) et de la strychnothérapie (130 mmgs.).

2) De la maladie: Au 19^e jour de la maladie (19-12-36) c.a.d. 15 jours environ après l'institution de la sérothérapie apparition d'accidents sériques caractérisés par une temp. à 38° et l'apparition d'adénopathies généralisées.

— Au 35^e jour de la maladie (3-1-37) légère remontée thermique à 38° avec pouls à 100 - 140.

— Au 42^e jour, on assiste à la constitution d'un syndrome tardif caractérisé par une aréflexie tendineuse et une tachycardie dépassant 100.

Une formule sanguine pratiquée montre une hyperleucocytose de 16.400 avec polynucléose (77%).

— Au 60^e jour, tout est rentré dans l'ordre mais les réflexes tendineux sont encore abolis. Ils ne réapparaissent que le 24 Mars 1937.

Signalons que cet enfant a reçu en plus des 360 cc. de sérum la dose de 502 mmgs de strychnine en 60 jours.

II. — ETUDE EXPERIMENTALE.

1) MORPHOLOGIE.

a) *La culture sur S.C.* : + + +

B.M. : +

G.G.T. : +

G.S.T. : +

G.V. : aéroanaérobie.

b) *Le germe*: Dimensions: moyen

Associations: staphylocoques.

Coloration gram. : +

g. décol. : +

C. métachromatiques ++

2) *POUVOIR PATHOGÈNE* + + + + +

3) *POUVOIR TOXIGÈNE a)* + + +

b) 0,25

III. — CONCLUSIONS.

Angine diphtérique avec quelques caractères de malignité: début par vomissements, adénopathies avec périadénite et ayant déterminé l'apparition d'une ébauche de syndrome malin tardif au 50^e jour. Bacille moyen faisant virer le milieu saccharosé. Pouvoir pathogène maximum. Pouvoir toxigène moyen (1^o méthode) assez important (2^o méthode).

N. 24

I. — OBSERVATION CLINIQUE.

C... Guy, 11 ans.

a) *ANTÉCÉDENTS*: aurait été vacciné il y a un an contre le diphtérie.

HISTOIRE DE LA MALADIE:

Début: le 16 Déc. 1936 par douleurs pharyngées, céphalée, pas de fièvre.

Etat: entre à la clinique Pasteur le 19 Déc. 1936.

local: adénopathie sous angulo-maxillaire bilatérale mais sans périadénite.

Fausse membranes siégeant sur l'amygdale et le pilier droit, sur la partie postérieure de l'amygdale gauche mais respectant le voile du palais et la luette.

général: bon, apyrexie, pouls à 70.

Examens de laboratoire.

Urines: légères traces d'albumine.

léger excès d'urobiline.

Azotémie : 1 gr.

Formule sanguine: G.R.	4.400.000
G.B.	18.400
Poly.	85%
G.M.	4%
Lympho.	11%

Evolution.

1) De l'angine: Disparition des signes locaux en 6 jours sous l'influence de la sérothérapie (250 cc.) et de la strychnothérapie (60 mmgs).

2) De la maladie: Au 10^e jour de la maladie, apparition d'un rythme cardiaque à trois temps.

Au 46 jour (31-1-37) apparition brutale d'une paralysie vélo-palatine, d'une légère paralysie à l'ac-

commodation; de plus éréthysme cardiaque.

Cet épisode tardif ne rentre dans l'ordre que vers le 20 Fév. 37 c'est-à-dire 66 jours après le début de la maladie.

Signalons que ce petit malade a reçu environ 426 mmgs de strychnine en 60 jours.

II. — ETUDE EXPERIMENTALE.

1) MORPHOLOGIE.

a) *La culture sur s.c.* : +++

B.M. : ++

G.G.T. : +

G.S.T. : 0

G.V. : aéroanaérobie.

b) *Le germe*: Dimensions: moyen

Associations : staphylocoques.

Coloration gr. : +

g. décol. : +

C. métachromatiques +

2) POUVOIR PATHOGENE ++++

3) POUVOIR TOXIGENE a) ++++

b) 0,10

III. — CONCLUSIONS.

Angine grave ayant présenté un seul caractère de malignité (azotémie 1 gr.) et suivie d'une paralysie vélo-palatine aux environs du 50^e jour.

Bacille moyen, ayant tous les caractères morphologiques du B.D., présentant un pouvoir pathogène maximum, et un pouvoir toxigène important.

N. 25

I. — OBSERVATION CLINIQUE.

A... Albert, 18 mois.

a) ANTÉCÉDENTS: pneumonie lobaire droite.

b) HISTOIRE DE LA MALADIE:

Début: le 3 Janv. 37 par angine pultacée devenant pseudo-membraneuse le 5 Janv. 37.

Etat: le 6 Janv. 1937 entre à la Clinique Pasteur.

local: adénopathie sous angulo-maxillaire bilatérale avec périadénite (cou proconsulaire).

Enorme pseudo-membrane grisâtre recouvrant l'amygdale et les piliers droits, l'amygdale et les piliers gauches, une partie du voile du palais et la luette.

général: faciès blafard, yeux cernés, pâleur généralisée.

Examens de laboratoire.

Azotémie : 1 gr. 30.

Formule sanguine G.R. 4.100.000

G.B. 9.000

Poly. 65%

G.M. 4%

Lympho. 28%

Myélocytes 2

1 cellule de Turck.

Evolution.

Malgré l'injection de 160 cc. de sérum antidiphtérique dès l'entrée du malade à la Clinique Pasteur, l'état général empire et l'on assiste en plus à une localisation laryngée contre-indiquant l'emploi de la strychnothérapie. L'évolu-

tion se termine par le décès du petit malade, dans la nuit du 7 au 8 Janv. 37 en plein syndrome toxémique.

II. — ETUDE EXPERIMENTALE.

1) MORPHOLOGIE.

a) *La culture sur* S.C. : + + +

B.M. : + + +

G.G.T. : +

G.S.T. : 0

G.V. : aéroanaérobie.

b) *Le germe*: Dimensions: moyen

Associations: staphylocoques.

Coloration gram. : +

g. décol. : +

C. métachromatiques : + + +

2) POUVOIR PATHOGENE : + + + + +

3) POUVOIR TOXIGENE a) + + + +

b) 0,10.

III. — CONCLUSIONS.

Angine avec laryngite diphtérique ayant entraîné la mort. Bacille moyen ayant tous les caractères morphologiques du B.D. présentant un pouvoir pathogène très élevé et un pouvoir toxigène important.

N. 26

I. — OBSERVATION CLINIQUE.

A... Odette, 2 ans.

a) ANTÉCÉDENTS: r. à. s.

b) HISTOIRE DE LA MALADIE:

Début: le 13 Avril 1937 par douleurs pharyngées et vomissements.

Etat: Entre à la Clinique Pasteur, le 15 Avril 1937.

local: énorme adénopathie cervicale bilatérale donnant l'aspect du cou proconsulaire avec périadénite.

Enorme fausse membrane grisâtre recouvrant les piliers, les amygdales, le voile du palais dans son tiers postérieur et engainant la luette. Haleine fétide.

général: apyrexie, pouls aux environs de 120.
pâleur, prostration, dyspnée légère en polypnée.

Quelques taches purpuriques sur la peau de l'abdomen.

Abolition des réflexes achilléens, affaiblissement des réflexes rotuliens.

Examens de laboratoire:

Urines: albuminurie 0,30.

Azotémie 0,65.

Evolution: Malgré l'institution d'une thérapeutique très active.

Sérum 200 cc.

Strychnine 12 mmgs.

Extraits opothérapiques totaux injectables

la petite malade meurt, dans la nuit suivant son entrée à la Clinique Pasteur.

II. — ETUDE EXPERIMENTALE.

1) MORPHOLOGIE.

a) *La culture sur* S.C. : +++

B.M. : ++

G.G.T. : +

G.S.T. : 0

G.V. : aéroanaérobie.

b) *Le germe*: Dimensions: moyen

Associations : staphylocoques.

Coloration gram. : +

g. décol. : +

C. métachromatiques ++

2) POUVOIR PATHOGENE +++++

3) POUVOIR TOXIGENE a) +++

b) 0,10

III. — CONCLUSIONS.

Angine maligne typique ayant entraîné la mort en trois jours; bacille moyen ayant tous les caractères morphologiques du bacille diphtérique, présentant un pouvoir pathogène important, un pouvoir toxigène moyen.

CONCLUSIONS RELATIVES AUX SUJETS ATTEINTS D'ANGINES SEVERES ET MALIGNES

En résumé chez 7 sujets atteints d'angines diphtériques sévères ou malignes (3 cas mortels, les autres ayant nécessité des doses de sérum variant de 250 cc. à 500 cc. et une strychnothérapie intensive) nous avons observé 6 souches de bacilles moyens et 1 souche de bacilles courts.

Ces bacilles présentaient tous les caractères morphologiques du B.D. sauf le N° 23 qui fit virer le milieu G.S.T.

Leur pouvoir pathogène variait entre +++ et +++++)

Leur aptitude toxigène mesurée par la première méthode se révéla très importante (+++ à +++++) sauf dans un cas (++) .

Dosée par la méthode de floculation le pouvoir toxigène oscillait entre 0,10 et 0,50.

CHAPITRE QUATRIEME

Discussion des résultats expérimentaux

I. — CARACTERES MORPHOLOGIQUES DU BACILLE DIPHTERIQUE ET MANIFESTATIONS CLINIQUES DE LA MALADIE

Avant d'étudier les relations unissant la morphologie de nos bacilles et les déterminations morbides de la maladie, nous allons dresser un rapide tableau des caractères morphologiques des souches étudiées.

1) DIMENSIONS (1)

Sur 26 souches étudiées nous avons rencontré :

6 souches de bacilles courts, soit 23 %.

19 souches de bacilles moyens, soit 73,2 %.

1 souche de bacilles longs, soit 3,8 %.

(1) Les bacilles courts μ mesuraient de 2 à 3, les moyens de 3 à 5 μ , les longs de 5 à 7 μ .

Il semble donc que les bacilles diphtériques moyens sont rencontrés plus fréquemment que les courts et les longs.

Les dimensions de nos germes ont été évaluées 24 heures après l'ensemencement d'un fragment de pseudo-membrane diphtérique sur un tube de sérum coagulé. En effet, nous avons remarqué l'extrême facilité avec laquelle les B.D. se transformaient. Telle souche de bacilles moyens, après passage sur Bouillon MARTIN, prenait les caractères d'une souche de bacilles courts, la forme des germes devenait globuleuse. De même, certains bacilles courts devenaient moyens après plusieurs passages sur sérum coagulé. Nous n'avons pu saisir de rapport bien précis entre la dimension des bacilles et les milieux de culture utilisés. Mais ce qui se passe in vitro peut fort bien se passer in vivo et déjà nous pouvons prévoir qu'il n'existera aucun rapport entre les dimensions des bacilles et les déterminations cliniques de la maladie.

2) COLORATION

Les bacilles étudiés étaient tous à gram positif, mais étaient décolorés par l'action de l'alcool agissant pendant environ cinq minutes.

3) CORPUSCULES MÉTACHROMATIQUES

Sur les 26 souches étudiées :

6 ne possédaient pas de corpuscules métachromatiques.

20 en possédaient.

12 en petite quantité +

5 en assez grande quantité ++

3 en très grande quantité +++

Mais il faut souligner que 6 souches sur 26, c'est-à-dire 23 %, ne présentaient pas de corpuscules d'ERNST-NEISSER.

4) ACTION SUR LES MILIEUX DE CULTURE

a) Sur sérum coagulé toutes les souches ont donné en 24 heures, des cultures abondantes, sauf les numéros 7, 8 et 14.

b) Sur Bouillon MARTIN, nos bacilles ont tous provoqué l'apparition d'un voile plus ou moins important en un temps variant entre 48 et 72 heures.

c) En gélose VEILLON, toutes les souches étudiées ont poussé en aéroanaérobiose.

d) Sur gélose glucosée tournesolée la totalité des souches a fait virer le milieu en un laps de temps variant de 24 à 72 heures.

e) Sur gélose saccharosée tournesolée, six souches (N° 2, 6, 8, 13, 18, 22) sur 26, c'est-à-dire 23 % environ, ont fait virer le milieu.

5) AVANT DE TERMINER CETTE ÉTUDE, DISONS UN MOT DES ASSOCIATIONS MICROBIENNES. Dans 24 cas, les B.D. étaient associés à des staphylocoques.

Dans un cas, nous avons décelé la présence d'un bacille pseudo-charbonneux, dans un autre cas celle du pneumobacille de FRIEDLANDER.

Mais jamais l'association B.D. + streptocoque n'a été observée.

Tels sont rapidement ébauchés les caractéristiques morphologiques des B.D. qu'il nous a été permis d'étudier.

VOYONS MAINTENANT S'IL EXISTE UN RAPPORT ENTRE CES CARACTÉRISTIQUES MORPHOLOGIQUES ET LA GRAVITÉ DES CAS CLINIQUES OBSERVÉS.

1) POUR CE QUI EST DES DIMENSIONS DES GERMES

Les 26 souches se répartissaient en 6 souches de bacilles

courts (23 %), 19 de B. moyens (73,2 %), 1 de B. longs (3,8 %).

Les bacilles courts ont été rencontrés chez :

- 3 porteurs de germes (30 % des porteurs de germes).
- 2 sujets atteints d'angine moyenne (50 % des malades de cette catégorie).
- 1 sujet atteint d'angine sévère (13,3 % des malades de cette catégorie).

Les bacilles moyens ont été rencontrés chez :

- 7 porteurs de germes (70 %).
- 4 sujets atteints d'angine légère (80 %).
- 2 sujets atteints d'angine moyenne (50 %).
- 6 sujets atteints d'angine sévère (86,7 %).

Les bacilles longs ne furent rencontrés que dans un seul cas, chez un malade atteint d'angine légère (20 %).

Pour essayer de rendre ces résultats plus lisibles et comparables entre eux, faisons le calcul suivant :

Supposons qu'on affecte aux bacilles courts le nombre 1.

Aux bacilles moyens le nombre 2.

Aux bacilles longs le nombre 3.

Pour chaque catégorie de malades, faisons la somme de ces chiffres : nous obtenons un total que nous allons maintenant ramener à 100 par une simple règle de trois. Nous aurons ainsi obtenu pour chaque catégorie de malades un chiffre qui varie proportionnellement à la longueur des bacilles.

Prenons un exemple : pour la catégorie des angines sévères et malignes, nous avons trouvé 1 souche de bacilles courts et 6 souches de bacilles moyens sur un total de 7 souches. Ce qui fait :

$$1 \times 1 = 1$$

$$6 \times 2 = 12$$

Total 13

Ramenons ce total à 100.

$$\begin{array}{r}
 7 \dots\dots\dots 13 \\
 13 \\
 1 \dots\dots\dots \\
 7 \\
 13 \times 100 \\
 100 \dots\dots\dots \hline 7 = 185
 \end{array}$$

Si nous faisons la même opération pour toutes nos souches, nous arrivons aux résultats suivants :

Chez les porteurs de germes.....	170
Au cours des angines légères.....	222
Au cours des angines moyennes.....	150
Au cours des angines graves et malignes...	185

Et cela démontre clairement qu'il n'existe aucun parallélisme entre la dimension des B.D. et la gravité des cas cliniques observés.

2) EN CE QUI CONCERNE LA PRÉSENCE ET L'ABONDANCE DES CORPUSCULES MÉTACHROMATIQUES, est-il vrai que les germes possèdent d'autant plus de corpuscules qu'ils sont plus pathogènes ?

Si nous désignons comme il a été dit précédemment par

+ les germes possédant peu de c.m.

++ les germes possédant de nombreux c.m.

+++ les germes possédant de très nombreux c.m.

Nous voyons que :

1) *Chez les porteurs de germes*

50 % (5 souches)	0
50 % (5 souches)	+

2) *Au cours des angines légères*

20 % (1)	0
40 % (2)	+
40 % (2)	++

3) *Au cours des angines de gravité moyenne*

100 % (4)	+
-----------	---

4) *Au cours des angines sévères et malignes*

14 % (1)	+
43 % (3)	++
43 % (3)	+++

Si nous faisons la moyenne des croix pour chaque catégorie, nous arrivons aux résultats suivants :

Porteurs de germes	1/2 +
Angines légères	+
Angines moyennes	+
Angines sévères et malignes	++

Il semble donc d'après ces résultats qu'il existe un certain parallélisme entre la gravité des cas cliniques observés et l'abondance des corpuscules métachromatiques.

3) EN CE QUI CONCERNE L'ACTION SUR LES MILIEUX

DE CULTURE

a) Toutes nos souches ont poussé abondamment sur sérum coagulé à l'exception des N° 7 et 8 (porteurs de germes) et du N° 14 (angine légère).

b) Sur les milieux sucrés; toutes les souches ont fait virer le milieu G.G.T. Un quart des bacilles diphtériques étudiés, contrairement à l'opinion classique, a fait virer le milieu G.S.T.; ces 6 souches provenaient de :

3 porteurs de germes.

1 angine légère.

1 angine moyenne.

1 angine sévère.

c) Enfin, toutes nos souches ont poussé en aéroanaérobiose en gélose VEILLON.

d) Sur Bouillon MARTIN, tous les bacilles ont déterminé la formation d'un voile plus ou moins abondant et en des temps variables.

Nous n'avons noté aucune relation entre la formation du voile d'une part, les manifestations cliniques, et le pouvoir toxigène de nos souches d'autre part.

En résumé, en ce qui concerne l'action des B.D. sur les divers milieux des cultures solides et liquides, nous n'avons saisi aucune relation entre cette action et la gravité des cas observés.

4) Enfin, en ce qui concerne le rôle que jouent les associations microbiennes, nous ne pouvons conclure, n'ayant jamais rencontré l'association B.D. + streptocoque à laquelle certains auteurs attribuent une si grande importance dans la gravité de la diphtérie.

POUVOIR PATHOGENE, POUVOIR TOXIGENE ET MANIFESTATIONS CLINIQUES

Dans l'étude des relations qui unissent ces trois facteurs, nous ne tiendrons compte que du pouvoir toxigène mesuré grâce à l'animal d'expérience. En effet, dans la majorité des cas, nous avons noté un parallélisme assez net entre la valeur des pouvoirs toxigènes mesurés par la méthode de floculation et au moyen de l'animal d'expérience.

De plus, en agissant ainsi, nous pourrons plus aisément comparer ces divers facteurs entre eux, la même notation étant utilisée pour chacun d'eux.

Nous allons donc, en une sorte de tableau d'ensemble, rappeler les différentes valeurs du P.P. et du P.T. obtenues pour chacune de nos souches.

1) PORTEURS DE GERMES :

Numéro de la souche	P. Pathogène	P. Toxigène
1	0	0
2	0	0
3	+++	++++
4	++	0
5	++	+
6	++	+++
7	0	0
8	0	0
9	+++	+++
10	0	0

2) ANGINES LÉGÈRES :

11	+++	0
12	+++	++++
13	++	+++
14	+	++++
15	++	0

3) ANGINES DE GRAVITÉ MOYENNE :

16	+	+++
17	++++	+
18	++++	++++
19	++++	++++

4) ANGINES GRAVES ET MALIGNES :

20	++++++	++++
21	+++	++
22	+++	++++++
23	++++++	+++
24	++++++	++++
25	++++++	++++
26	++++	+++

Etudions maintenant les relations unissant :

1° Le pouvoir pathogène et le pouvoir toxigène.

2° Le pouvoir toxigène et les manifestations cliniques.

3° Le pouvoir pathogène et les manifestations cliniques.

1) POUVOIR PATHOGENE ET POUVOIR
TOXIGENE

Dans 8 cas, le parallélisme est complet.

Souches N° 1, 2, 7, 8, 9, 10, 18, 19.

Dans 7 cas, il existe un certain parallélisme.

Souches 3, 5, 6, 12, 13, 21, 25.

Dans 10 cas il y a une nette dissociation entre ces deux facteurs.

Souches 4, 11, 14, 15, 16, 17, 20, 22, 23, 24.

Par exemple souche 14	P.P. +	P.T. ++++
11	P.P. +++	P.T. 0
17	P.P. ++++	P.T. +
23	P.P. +++++	P.T. +++

Si donc, dans environ 1/3 des cas (30 %) il existe un parallélisme net entre le P. P. et le P.T., il est de nombreux autres cas (environ 40 %) où ces deux facteurs sont très différents l'un de l'autre.

Ceci est facilement compréhensible si l'on se souvient que le P.P. est la résultante du P.T. et de la virulence locale. Ainsi dans le cas de la souche 14, le P.T. est important, mais la virulence locale est presque nulle. Il en résulte que le P.P. est faible.

Au contraire, dans le cas de la souche 17, une virulence locale très élevée, compensant le faible P.T. (+) aboutit tout de même à un P.P. important (++++).

On peut donc conclure que s'il existe parfois un parallélisme net entre le P.P. et le P.T. d'un germe, dans beaucoup d'autres cas on ne peut mettre en évidence aucune relation entre ces deux facteurs, la virulence locale jouant alors un rôle prépondérant.

2) POUVOIR TOXIGÈNE ET MANIFESTATIONS CLINIQUES

Il suffit de jeter un rapide coup d'œil sur le tableau indiquant les pouvoirs toxigènes de nos souches pour s'apercevoir qu'il existe, dans une certaine mesure, une relation entre l'aptitude toxigène de nos bacilles et la gravité des cas observés.

Si nous faisons la moyenne du P.T. pour chaque catégorie des malades, nous arrivons aux résultats suivants :

Porteurs de germes P. T. = 11 +.

Nombre de cas = 10.

P.T. moyen +.

Angines légères P.T. moyen ++.

Angines moyennes P.T. moyen +++.

Angines sévères et malignes P.T. moyen ++++.

Mais en examinant une à une nos diverses souches, il est facile de saisir des variations, quelquefois très importantes, entre la gravité du cas clinique et le P.T.

C'est ainsi que nous reléons des P.T. de l'ordre de trois à quatre + chez des porteurs de germes, alors que la souche N° 17 qui a déterminé une angine de gravité moyenne possède un P.T. = + et que la souche N° 21 (P.T. +++) est responsable d'une angine diphtérique mortelle.

Si donc ils existent très souvent, les rapports entre le P.T. et la gravité des cas cliniques subissent parfois des variations considérables. Ces variations s'expliquent également du fait que le P.T. ne représente qu'une partie de la capacité morbide des bacilles diphtériques.

3) POUVOIR PATHOGENE ET MANIFESTATIONS CLINIQUES

Le pouvoir pathogène représente comme nous l'avons déjà vu la résultante du pouvoir toxigène et de la virulence locale.

C'est donc dans l'étude de ce pouvoir pathogène que nous aurons le maximum de chance de découvrir les relations qui unissent le germe et la maladie.

Si, comme dans le cas précédent, nous étudions le pouvoir pathogène moyen pour chaque catégorie de malades, nous obtenons les résultats suivants :

Porteurs de germes	+
Angines légères	++
Angines de gravité moyenne	+++
Angines sévères et malignes	+++++

Nous voyons donc, et les chiffres obtenus sont suffisamment éloquentes, qu'il existe un parallélisme indéniable entre la gravité des cas observés et le pouvoir pathogène expérimental des germes en cause.

Cependant, nous pensons qu'il ne faut pas trop hâtivement généraliser, et, comme le font certains auteurs, tirer de ces résultats des conclusions qui pourraient souvent être grosses de conséquences; par exemple, considérer les porteurs de germes comme ne présentant aucun danger pour leur entourage.

Nous avons, en effet, trouvé chez certains de nos porteurs de germes, des bacilles à pouvoir pathogène élevé (deux à +++) (trois à ++) et ces bacilles n'avaient pourtant provoqué aucune détermination morbide. Inversement, les bacilles N° 21 et 22 qui possédaient un pouvoir pathogène de +++ ont déterminé l'apparition de diphtéries sévères et malignes. *Comment expliquer ce fait sans reconnaître l'influence primordiale que joue le terrain dans la diphtérie?* Nous n'avons pas eu la possibilité de pratiquer des réactions de Schick à nos malades avant l'apparition de leurs diphtéries, car, lorsque nous les avons examinés, ils étaient déjà en pleine atteinte morbide. Chez les porteurs de germes il n'en était pas ainsi et cette même réaction s'est montrée négative chez tous les sujets sauf deux le N° 9 et le N° 13 qui d'ailleurs a présenté presque immédiatement une atteinte pharyngée légère, ayant cédé à l'injection de 50 cc. de sérum antidiphtérique.

Il est certain, que, si ces sujets n'ont présenté aucune

détermination morbide, c'est grâce à la résistance de leur terrain, ce dernier étant représenté comme nous l'avons déjà dit, soit par l'immunité antitoxique générale, soit par une résistance locale, soit enfin par un facteur moins bien connu, que nous pouvons désigner sous le nom de facteur constitutionnel, qui, s'il ne constitue pas à lui seul le terrain, joue certainement un grand rôle dans l'apparition et la conservation de l'immunité antidiphtérique.

Si le terrain joue un rôle primordial comment expliquer alors que le pouvoir pathogène moyen des souches, avant déterminé les diverses atteintes diphtériques étudiées, soit peu élevé chez des porteurs de germes, très élevé au contraire dans le groupe des diphtéries malignes? A cela nous allons nous efforcer de répondre: La diphtérie n'est pas uniquement sous la dépendance du microbe ou du terrain, elle est le résultat de la lutte entre le microbe et le malade. Dans cette lutte les deux antagonistes réagissent; ces réactions sont facilement constatables chez le malade (fièvre, tachycardie, apparition d'anticorps dans les humeurs etc...). Pourquoi ne pas admettre que des modifications d'un autre ordre apparaissent chez les microbes, par exemple la perte du pouvoir pathogène lorsque le germe se trouve au contact de sujets réfractaires, l'augmentation de ce même pouvoir pathogène lorsque le sujet attaqué n'est pas apte à se défendre. C'est ce qui nous expliquerait que les germes isolés sur les porteurs de germes n'ont qu'un faible pouvoir pathogène, alors que cette propriété est très importante chez les sujets atteints d'angines malignes?

Et, à ce sujet, nous citerons les expériences de G. DÈNES qui dit avoir assisté à la perte de la virulence de B.D. laissés pendant un certain temps au contact d'une muqueuse immunisée avec de l'anatoxine.

De même, chez les sujets atteints de diphtérie et soumis

à un traitement sérothérapique intense, le pouvoir pathogène des bacilles qu'ils hébergent est bien plus faible après quelques jours de traitement qu'avant toute thérapeutique; et c'est justement pour cela que nous prélevions toujours nos bacilles avant l'institution du traitement sérothérapique.

Si cette hypothèse était toujours vraie les porteurs de germes dont les bacilles ont un pouvoir pathogène assez élevé, devraient être considérés comme récemment infectés. Mais jamais nous n'avons pu découvrir depuis combien de temps ces sujets étaient porteurs de germes.

Quoi qu'il en soit, rien ne prouve que les bacilles devenus presque avirulents, par suite d'un contact prolongé avec un organisme résistant, ne sont pas capables de retrouver rapidement leur pouvoir pathogène s'ils passent sur un terrain réceptif, et c'est pourquoi nous estimons que les porteurs de germes constituent un véritable danger pour leur entourage.

Sans affirmer, comme le font certains auteurs, que le pouvoir pathogène n'est pas une propriété générale, inhérente à une espèce microbienne ou à une souche de bacilles mais que c'est une propriété essentiellement variable et contingente, qui se manifeste seulement dans certaines circonstances précises et dans des conditions bien déterminées, nous devons, à l'occasion de certaines discordances constatées au cours de notre expérimentation, affirmer que, dans la diphtérie, le terrain joue un rôle absolument capital.

S'il ne peut y avoir de diphtérie sans bacille de Lœffler, c'est le terrain qui semble souvent jouer le grand rôle dans l'apparition des diverses variétés cliniques de la maladie.

Conclusions

1. — Les caractères morphologiques, cultureux, tinctoriaux des Bacilles Diphtériques doivent être considérés comme variables suivant les conditions de culture et suivant les souches étudiées.

2. — Il est dangereux de se fier uniquement à ces caractères dans la différenciation du B.D. et des bacilles diphtérimorphes; il sera toujours bon d'étudier parallèlement le pouvoir pathogène expérimental; si ce dernier existe on se trouve bien en présence d'un bacille diphtérique. Dans le cas contraire, les bacilles peuvent être soit des pseudo-diphtériques, soit des bacilles diphtériques vrais qui ont perdu, au moins momentanément, leur pouvoir pathogène.

3. — Il n'existe absolument aucun rapport entre la gravité des cas cliniques observés et les caractères morphologiques des bacilles diphtériques responsables, sauf peut-être en ce qui concerne l'abondance des corpuscules métachromatiques.

4. — Un bacille très pathogène n'est pas toujours très toxigène et inversement. Dans un tiers des cas environ on

observe un parallélisme intéressant entre ces deux propriétés, dans les autres cas c'est la virulence locale qui est à l'origine des différences observées.

5. — La gravité des cas cliniques n'est pas nécessairement en rapport avec l'aptitude toxigène des Bacilles, cette dernière propriété ne représentant, in vivo, qu'une partie, plus ou moins importante selon les cas, du pouvoir pathogène des bacilles diphtériques. C'est ce qui explique que certains bacilles, grands producteurs de toxine in vitro, n'aient déterminé que peu ou pas d'accidents toxiques chez nos malades.

6. — Le pouvoir pathogène expérimental, qui représente la résultante du pouvoir toxigène et de la virulence locale, suit, en moyenne, une courbe parallèle à celle de la gravité des cas cliniques observés.

Cependant, dans quelques cas il n'en est pas ainsi et des bacilles possédant le même pouvoir pathogène déterminent chez les uns des Diphtéries mortelles, chez d'autres ne provoquent pas l'apparition d'un syndrome morbide.

7. — Sans aller jusqu'à affirmer que le pouvoir pathogène n'est pas une propriété générale, inhérente à l'espèce microbienne considérée, et à une souche déterminée; nous pensons que la maladie est étroitement liée à l'influence primordiale du terrain; ce dernier pouvant, non seulement immuniser un sujet contre l'atteinte diphtérique, mais encore faire perdre progressivement tout pouvoir pathogène au bacille agresseur.

En un mot, pouvoir toxigène, virulence locale et terrain voila les trois termes qui conditionnent les manifestations morbides de la diphtérie.

8. — D'un point de vue plus pratique, les porteurs de germes doivent être considérés comme dangereux pour

l'entourage car, d'une part ils véhiculent parfois des bacilles possédant un pouvoir pathogène élevé, d'autre part il n'est pas prouvé que des bacilles privés de ce même pouvoir pathogène ne soient pas capables de le récupérer sous diverses influences.

Bibliographie

- AVIRAGNET et Mlle LE SOUDIER. — Caractères différentiels entre le bacille de Klebs-Loeffler et le bacille d'Hoffmann. *Bul. et Mém. Sté Médicale des Hôpitaux de Paris*, 1917.
- AVIRAGNET, WEILL, HALLE, MARIE P. L. — Diphtérie. *Nouveau Traité de Médecine*. Masson, 1928.
- BERGERON ANDRÉ et Mlle MEZIERE B. F. — Relation entre la virulence des bacilles de Koch et les formes cliniques de la tuberculose. *Presse Médicale*, 7 nov. 1936.
- BITTER L., GUNDEL M. — Ueber Lebensausserungen von Coryne bakteries. *Centralbl. f. Bakt.* 1926.
- BROKMAN et SPARROW. — Recherches expérimentales sur l'immunité antidiphtérique. *C. R. Société de Biologie*, 1925.
- BONNET et NEVOT A. — Travaux pratiques de bactériologie. Masson, Paris.
- BULL G. et KEE M. — The wole-culture method of testing the virulence of diphteria bacilli. *Americ. Journal of Hygiene*, 1923.
- CARRIÈRE G. — La diphtérie. Masson, 1936.

- CASSOUTE E. — Le terrain dans la diphtérie. *Sud Médical et Chirurgical*, 15 mai 1937.
- CHRISTIANSEN. — Etude sur le bacille diphtérique. Copenhague, 1923.
- CLAUBERG. — Etude des types bactériologiques et variations symptomatiques. *Klin Wochen*, 24 juin 1933.
- CLAVEL. — Etude analytique de la toxine diphtérique. *Thèse* Lyon, 1928-1929.
- CORRADO AJO. — Recherches sur le pouvoir pathogène de bacilles diphtériques et pseudo-diphtériques. *C.R. Soc. Biologie*, 1936.
- COURMONT P. et SEDALLIAN P. — Encyclopédie médico-chirurgicale.
- COWAN L. — The separation of virulent cultures of *B. diphteriae* in to virulent and avirulent types. *Journal exp. path.*, février 1927.
- DAUVERGNE. — Les *B. diphtériques* et les *B. diphtériformes*. *Revue d'Hygiène*, septembre 1922.
- DEBRÉ ROBERT. — Prophylaxie des maladies contagieuses. *Presse Médicale*, janvier 1937.
- DENES G. — Modifications du *B. D.* en relation avec l'immunité locale. *Bollitino della Societa Italiana di Pediatria*, 1933.
- DOPTER et SACQUEPEE. — Le bacille diphtérique. *Précis de bactériologie*. Baillière, Paris, 1930.
- DELORD. — Tendances de la médecine contemporaine.
- ECK MARCEL. — Les paralysies diphtériques, étude clinique et biologique. *Thèse Paris*, 1936.
- FEIERABEUD et SCHUBERT O. — Recherches expérimentales effectuées avec des souches provenant des diphtéries malignes. *Travaux Institut d'Hygiène de l'Etat Tchécoslovaque*, avril 1930.

- FEUILLIE P., THIRY P., BLANCARDI C. — Positivation des réactions de Schick négatives, sous l'influence de facteurs biologiques. *C. R. Soc. Biologie*, 1934.
- GATÉ J. et PAPACOSTAS G. — Contribution à l'étude expérimentale des associations microbiennes dans la diphtérie. *Journal de Pathologie Générale*, Tome 23.
- GRENET H. — La diphtérie. *Traité de Médecine des Enfants*. Masson, Paris, 1936.
- GOLDIE H. — Etudes sur la diphtérie. *C. R. Sté de Biol.*, 1932 et 1933.
- HAMBURGER. — Le déterminisme dans la diphtérie. *Munch med. woch.*, 20 juin 1930.
- HEEREN. — Relation entre la formation du voile et le pouvoir toxigène dans les cultures des B. D. *The Journal of infectious diseases*, 1930.
- HIRSZFELD Mr et Mme. — A propos de la réaction de Schick. *Ann. de Médecine*, mai 1931.
- HOSOYA. — Sur la nature de la toxine diphtérique. *C. R. Sté Biologie*, 27 octobre 1928.
- HOSOYA, TANAKA, MONNA A. — Etude sur la toxine diphtérique. *C. R. Soc. Franco-Japonaise de Biologie*, 1935.
- KLIEWE H. — Variations morphologiques du bacille diphtérique. *Centralbl. f. Bakl.* 1926.
- LATTES E. — Recherches biologiques comparatives sur les bacilles pseudo-diphtériques. *Giorn Batt Immun.*
- LEREBOULLET et JOANNON P. — Immunisation spontanée occulte contre la diphtérie. *Journal Médical Français*, octobre 1926.
- LEREBOULLET et BOULANGER PILET. — Manuel clinique et thérapeutique de la diphtérie. Baillière et Fils, Paris, 1928.
- LESIEUR. — La diphtérie. *Encyclopédie médico-chirurgicale*, 1936.

- LEULIER, SEDALLIAN, CLAVEL. — Etude sur la toxine diphtérique. *Bul. Soc. de Chimie Biologique*, avril 1929.
- LEVINTHAL WALTER. — Etude expérimentale sur la transformation des B. D. en diphtérimorphes. *Zeitschr. f. Hyg.* 1926.
- LOISEAU G. et PHILIPPE. — Production de la toxine diphtérique dans ses rapports avec le volume du milieu de culture. *C. R. Soc. Biol.*, 1934.
- LOCKE. — Absence de variations saisonnières dans la production de la toxine diphtérique. *The Journal of infectious diseases*, 1930.
- LOMRY. — Résistance du B. D. *C. R. Sté Biol.*, 1929.
- LOMRY et GILLET. — Sur la différenciation du B. D. et du bacille d'Hoffmann. *Bulletin Académie Royale de Médecine*, 1920.
- MADSEN et SCHMIDT. — Flocculation entre la toxine et l'antitoxine diphtérique. *C. R. Sté Biol.*, 1929.
- MARKUSE K. — Studien über die virulenz der diphteriebazillen. *Centralbl. f. Bakt.*, 1931.
- MARTIN. — Production de la toxine diphtérique. *Thèse Paris*, 1897-1898.
- MEERSSEMAN et RENARD. — La diphtérie chez les sujets à réaction de Schick négative. *Presse Médicale*, 10 avril 1935.
- MÉRLAUD H. — Contribution à l'étude des bacilles diphtériques et diphtérimorphes. *Thèse Paris*, 1933.
- MEYER. — Ein experimenteller Beitrag zur frage der pathogenität Klinisch virulenter und Klinisch avirulenter diphterie bacillen. *Zeitschr. journ. Hygiene*, 1921.
- MITTAG GEORG et HANS OTTO. — La constatation de bacilles diphtériques du type mitis chez les scarlatineux. *Klinische Wochenschrift*, 1936.
- MOHRKE. — La question de l'identité du B. D. et du pseudo-diphtérique. *Centralbl. Bakt.*, 1926.

- NELIS et VANDERHOUTEN. — La cuti réaction à la toxine diphtérique. *C. R. Soc. Biol.*, 1936.
- NICOLLE. — Préparation de la toxine diphtérique. *An. Institut Pasteur*, 1896.
- NICOLLE et BOQUET. — Microbiologie et Immunologie. O. Doin, Paris, 1926.
- PINTO ALFONSO. — Virulence du B. de Klebs-Loeffler. *C. R. Soc. Biol.*, 1928.
- QUIROGA. — B. diphtériques et B. pseudo-diphtériques. *C. R. Soc. Biol.*, 1929.
- RACCHINSI. — Sui granuli metachromatica del bacilli difterico. *Ann. d'Ig.*, 1921.
- RAMON. — Contribution à l'étude du mécanisme de la floculation dans les mélanges de toxines et de sérum anti-diphtérique. *C. R. Soc. Biol.*, 1929.
- RAMON, DEBRÉ, THIROLOIX. — Sur le pouvoir pathogène du B. D. Moyens d'étude. *C. R. Soc. Biol.*, 1930.
- RAMON, DEBRÉ et THIROLOIX. — Sur le pouvoir pathogène du B. D. Son déterminisme, virulence et pouvoir toxigène. *C. R. Soc. Biol.*, 1930.
- RAMON, DEBRÉ et THIROLOIX. — Pouvoir pathogène essentiel et aptitude toxigène des B. D. isolés au cours de l'épidémie parisienne récente. *C. R. Soc. Biol.*, 1930.
- RAMON, DEBRÉ et THIROLOIX. — Sur le pouvoir floculant des toxines diphtériques provenant des souches récemment isolées. *C. R. Soc. Biol.*, 1930.
- RAMON, DEBRÉ et THIROLOIX. — Etude pathogénique de 40 cas de diphtéries et essais thérapeutiques. *Sté Médicale des Hôpitaux de Paris*, avril 1931.
- RAMON, DEBRÉ et THIROLOIX. — Etude sur le pouvoir pathogène et toxigène du B. D. *Annales de Médecine*, mai 1931.
- RAMON, DEBRÉ et GILBRIN. — Distinction entre un vrai et un faux bacille diphtérique par l'étude du pouvoir pathogène. *C. R. Soc. Biol.*, 1934.

- RAMON, DEBRÉ et GILBRIN. — Du lien existant entre le pouvoir pathogène d'un bacille diphtérique et sa morphologie. *C. R. Soc. Biol.*, 1934.
- RAMON, RICHOU, LEMETAYER. — Sur l'injection à l'animal d'expérience de la toxine diphtérique en mélange avec différentes substances. *C. R. Soc. Biol.*, 1935.
- RECH. — La cuti-réaction à la toxine diphtérique. *Annales Institut Pasteur*, 1935.
- REH Th. — Le diagnostic de la diphtérie chez les vaccinés. *Presse Médicale*, 16 juin 1937.
- REH Th. — De la résistance du bacille pseudo-diphtérique à la décoloration, moyen de diagnostic différentiel d'avec le bacille diphtérique. *Revue Médicale de la Suisse Romande*, Septembre, 1915.
- RENAULT N. S. — Du rôle des porteurs de germes sains dans la contamination diphtérique. *C. R. Conseil d'Hygiène publique et de salubrité du département de la Seine*, 1937.
- RICHOU R. — Régimes alimentaires et immunité antidiphtérique chez le cobaye. *C. R. Soc. Biol.*, 1934.
- ROSEMAN et BAILEY G. — Diphtheria immunity. Effect. of repeated infections of avirulent diphtheria bacilli. *Journal of infect diseases*, 1925.
- SCHICK, GROER, KASSOWITZ. — In encyclopédie médico-chirurgicale, 1936.
- SCHNEIDER B. — Variations morphologiques des B. D. suivant les conditions de culture. *Centralbl. f. Bakt.*, 1931.
- SCHROEDER R. — Recherches sur le pouvoir toxigène des B. D. *C. R. Soc. Biologie*, juillet 1930.
- SCHROEDER R. — Sur l'épreuve de la virulence du B. D. *C. R. Soc. Biol.*, 1930.
- SEIGNEURIN. — Différenciation des B. D. et pseudo-diphtériques par électrophorèse. *C. R. Soc. Sc. Méd. et Biol. de Montpellier*, 22 mars 1935.

SLAUGK. — Recherches expérimentales avec la toxine diphtérique. *Muncheser Medizinische Wochenschrift*, avril 1932.

SEGNA A. — Augmentation du pouvoir pathogène des bacilles diphtériques isolés au cours de ces dernières années. *La Pediatria*, octobre 1930.

STODEL et BOURDIN. — Relation entre le pouvoir toxique et le pouvoir antigène des toxines diphtériques. *C. R. Soc. Biol.*, 1932.

TEMPE. — Le diagnostic bactériologique rapide de la diphtérie. *C. R. Soc. Biol.*, 1930.

THELANDER. — Individual variations in immunity. *Journal pub. Health*, juin 1935.

TRON. — Les récidives de la diphtérie. *Presse Médicale*, mars 1937.

TRON et TORELLI. — Tests de réceptivité et d'immunité vis-à-vis de la diphtérie. *Presse Médicale*, février 1937.

TSCHERTKOW et HELGOWSKAJA. — Réaction de Schick chez le nourrisson. *Zeitschr. f. Immunitaty*, 1930.

TUREVITSCH et KOTSCHETOWA. — Méthode intra-cutanée dans la détermination de la virulence des B. D. *Revue de Médecine appliquée à l'agriculture et à l'hygiène*, 1935.

TZECHNOVITZER et KOCHKINE. — Mécanisme de l'immunité contre la diphtérie. *C. R. Soc. Biol.*, 1929.

WILTSCHKE FRANZ. — Diphterie untersuchungen an kindern ueber bacillentrager, ueber infection und erkankung bei diphterie. *Zeitschr. f. Hg.*, 1925.

ZEYLAND-PIASECKA. — Contribution à l'étude du diagnostic bactériologique de la diphtérie. *Ann. Institut Pasteur*, juin 1933.

ZOELLER. — Le facteur constitutionnel dans la réceptivité de la diphtérie. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, juillet 1931.

ZELLER. — Réceptivité et réactivité antitoxique dans la diphthérie. *C.R. Soc. Biol*, 1928.

ZELLER et SOLIER. — Quelques notions récentes sur la diphthérie. *Arch. de méd. et de pharm. mil*, mars 1933.

ZURKOWSKI. — Les bacilles diphthériques provenant de l'épidémie de Lodz. *warzawskie Czasopismo Lekarskie*, mars 1936.

En ma qualité de censeur de tour.
j'ai lu la thèse ayant pour titre :

Les Caractères Morphologiques et
Biologiques du bacille diphtérique
et leurs rapports avec les manifesta-
tions Cliniques de la maladie.

par M. Raymond ALQUIÉ

Je pense que la Faculté peut en
permettre l'impression.

Montpellier, le 21 Juin 1937

Le Professeur :

CARRIEU

Vu :

Montpellier le 1 Juillet 1937

Le Doyen :

EUZIERE

Vu et permis d'imprimer :

Montpellier, le 2 Juillet 1937

Le Recteur :

TAILLIART

Serment

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe : ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

